

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută doză unică de 0,4 ml conține adalimumab 40 mg.

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Fiecare stilou injector preumplut doză unică de 0,4 ml conține adalimumab 40 mg.

Adalimumab este un anticorp monoclonal uman recombinant produs în celulele ovariene de hamster chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la brun deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Yuflyma în asociere cu metotrexat, este indicat pentru:

- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală, inclusiv metotrexat, este inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe și progresive, la pacienții adulți netratați anterior cu metotrexat.

Yuflyma poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat.

S-a demonstrat că adalimumabul reduce rata progresiei distrucției articulare evidențiată radiologic și

ameliorează funcționalitatea articulară, atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Yuflyma în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, la pacienți cu vârsta începând de la 2 ani, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat. Yuflyma poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat (vezi pct. 5.1 pentru eficacitatea în monoterapie). Nu a fost studiată utilizarea adalimumab la pacienți cu vârsta sub 2 ani.

Artrită asociată entezitei

Yuflyma este indicat în tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional sau care au intoleranță la acest tratament (vezi pct. 5.1).

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

Yuflyma este indicat în tratamentul spondilitei anchilozante active severe, la pacienți adulți, atunci când răspunsul la tratamentul convențional este inadecvat.

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Yuflyma este indicat în tratamentul adulților cu spondiloartrită axială severă fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, dar cu semne obiective de inflamație manifestate prin valori crescute ale PCR și/sau RMN, care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la antiinflamatoarele nesteroidiene.

Artrită psoriazică

Yuflyma este indicat în tratamentul artritei psoriazice active și progresive, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală este inadecvat.

La pacienții cu subtipul de boală poliarticulară simetrică s-a demonstrat prin folosirea razelor X că adalimumabul reduce rata de progresie a afectării articulațiilor periferice (vezi pct.5.1) și îmbunătățește activitatea fizică.

Psoriazis

Yuflyma este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Yuflyma este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Hidradenită supurativă (HS)

Yuflyma este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă, la adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani, care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional pentru HS (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Boală Crohn

Yuflyma este indicat în tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la pacienții adulți care nu au răspuns la un tratament corespunzător și complet cu medicamente corticosteroidiene și/sau imunosupresoare; sau la pacienții care au intoleranță la acest tratament sau cărora le este contraindicat din motive medicale.

Boală Crohn la copii și adolescenți

Yuflyma este indicat pentru tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la copii (de la vârsta de 6 ani) atunci când nu au răspuns la tratamentul convențional, inclusiv la tratamentul nutrițional inițial și la medicamente corticosteroidiene și/sau imunosupresoare, sau la pacienții care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Colită ulcerativă

Yuflyma este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional, inclusiv la corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA) sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate din motive medicale.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Yuflyma este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienții copii și adolescenți (de la vârsta de 6 ani) care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale.

Uveită

Yuflyma este indicat pentru tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi, la pacienții care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

Copii și adolescenți cu uveită

Yuflyma este indicat pentru tratamentul uveitei anterioare non-infecțioase cronice la copii cu vârsta începând de la 2 ani, care nu au avut un răspuns adecvat sau au intoleranță la tratamentul convențional, sau pentru care tratamentul convențional este inadecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Yuflyma trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Yuflyma. Înainte de inițierea tratamentului cu Yuflyma, medicii oftalmologi sunt sfătuiți să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experiență în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienții tratați cu Yuflyma trebuie să primească Cardul de reamintire pentru pacient.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienții pot să-și autoadministreze Yuflyma dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități.

În timpul tratamentului cu Yuflyma, alte tratamente administrate concomitent (de exemplu, corticosteroizi și/sau medicamente imunomodulatoare) trebuie optimizate.

Doze

Poliartrită reumatoidă

Doza recomandată de Yuflyma pentru pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată. Tratamentul cu metotrexat trebuie continuat pe durata tratamentului cu Yuflyma.

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Yuflyma. În ceea ce privește asocierea cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, în afară de metotrexat, vezi pct.4.4 și 5.1.

Atunci când este utilizat în monoterapie, unii pacienți care prezintă o diminuare a răspunsului la Yuflyma 40 mg la două săptămâni, pot beneficia de creșterea dozei de adalimumab la 40 mg, o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Întreruperea administrării

Întreruperea administrării dozei poate fi necesară, de exemplu înainte de intervenții chirurgicale sau dacă apare o infecție gravă.

Datele disponibile sugerează că reintroducerea tratamentului cu adalimumab după o întrerupere de 70 zile sau mai lungă a determinat un răspuns clinic de aceeași amploare și un profil de siguranță similar cu cel observat înainte de întreruperea administrării.

Spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și artrită psoriazică

Doza de Yuflyma recomandată pentru pacienții cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante și pentru pacienții cu artrită psoriazică este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Psoriazis

Doza de Yuflyma recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu

răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut un răspuns adecvat la utilizarea Yuflyma 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu 40 mg administrat săptămânal sau 80 mg la două săptămâni trebuie reevaluate atent în cazul unui pacient care nu răspunde adecvat după creșterea frecvenței dozei (vezi pct.5.1). Dacă se obține un răspuns adecvat la doza de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, doza poate fi scăzută ulterior la 40 mg la două săptămâni.

Hidradenită supurativă

Doza recomandată de Yuflyma pacienții adulți cu hidradenită supurativă (HS) este inițial de 160 mg în Ziua 1 (administrată sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau sub formă de două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu în Ziua 15 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi). Două săptămâni mai târziu (Ziua 29) se continuă cu o doză de 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi). Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Yuflyma. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Yuflyma, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în această perioadă.

Dacă trebuie întrerupt tratamentul, se poate reintroduce Yuflyma 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni (vezi pct. 5.1).

Beneficiul și riscul pe termen lung al tratamentului trebuie să fie reevaluate periodic (vezi pct 5.1).

Boală Crohn

La inițierea tratamentului, doza de Yuflyma recomandată pentru pacienții adulți cu boala Crohn moderată până la severă este de 80 mg în săptămâna 0, urmată de 40 mg în săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în săptămâna 0 (administrată sub forma a patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi), cu atenționarea că riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la inițierea tratamentului.

După tratamentul de inducție, doza recomandată este de 40 mg la interval de două săptămâni, sub forma injecției subcutanate. Ca alternativă, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu Yuflyma și semnele și simptomele bolii au reapărut, Yuflyma se poate readministra. Experiența privind readministrarea după mai mult de 8 săptămâni de la ultima doză este limitată.

În timpul tratamentului de întreținere, se poate scădea treptat doza de corticosteroizi, conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienți care au avut un răspuns redus la tratamentul cu Yuflyma 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei de Yuflyma la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Unii pacienți care nu au răspuns la tratament până în săptămâna 4 pot beneficia de un tratament continuu de întreținere până în săptămâna 12. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au răspuns în această perioadă.

Colită ulcerativă

Dozele de Yuflyma recomandate în faza de inducție pentru pacienții adulți cu colită ulcerativă forma moderată până la severă, este de 160 mg în săptămâna 0 (administrată sub forma a patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții pe zi, timp de două zile consecutive) și 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi). După tratamentul de inducție, doza recomandată este de 40 mg la interval de două săptămâni, sub forma injecției subcutanate.

În timpul tratamentului de întreținere, se poate scădea treptat doza de corticosteroizi, conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienți care au avut un răspuns redus la tratamentul cu Yuflyma 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei de Yuflyma la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Datele disponibile arată că răspunsul clinic se obține de obicei în 2-8 săptămâni de tratament. Tratamentul cu Yuflyma nu trebuie continuat la pacienții care nu au răspuns la tratament în această perioadă.

Uveită

Doza de Yuflyma inițială recomandată pentru pacienții adulți cu uveită este de 80 mg, urmată de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Experiența legată de inițierea tratamentului cu adalimumab în monoterapie este limitată. Tratamentul cu Yuflyma poate fi inițiat în asociere cu corticosteroizi și/sau cu alte medicamente imunomodulatoare non-biologice. Doza de corticosteroizi administrată concomitent poate fi scăzută treptat, în conformitate cu practica clinică, după două săptămâni de la inițierea tratamentului cu Yuflyma.

Se recomandă ca beneficiul și riscul continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală și/sau hepatică

Adalimumabul nu a fost studiat în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la 2 ani

Doza de Yuflyma recomandată pentru pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 2 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 1). Yuflyma se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

Tabelul 1. Doza de Yuflyma pentru pacienții cu Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Greutatea pacientului	Doza
-----------------------	------

10 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au răspuns în această perioadă.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la pacienți cu vârsta mai mică de 2 ani.

Artrită asociată entezitei

Doza de Yuflyma recomandată pentru pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta începând de la 6 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 2). Yuflyma se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

Tabelul 2. Doza de Yuflyma la pacienți cu artrită asociată entezitei

Greutatea pacientului	Doza
15 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Adalimumab nu a fost studiat la pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta mai mică de 6 ani.

Artrita psoriazică și spondiloartrita axială, inclusiv spondilită anchilozantă

Pentru indicațiile spondilita anchilozantă și artrita psoriazică nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii și adolescenți.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Doza de Yuflyma recomandată la pacienții cu psoriazis în plăci cu vârsta cuprinsă între 4 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 3). Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 3. Doza de Yuflyma la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Greutatea pacientului	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială.
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Dacă este indicată reluarea tratamentului cu adalimumab, trebuie urmate recomandările de mai sus referitoare la doză și la durata tratamentului.

Siguranța adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci a fost evaluată pentru o perioadă medie de 13 luni.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 4 ani

Hidradenita supurativă la adolescenți (de la vârsta de 12 ani, cu o greutate de cel puțin 30 kg)

Nu s-au desfășurat studii clinice cu adalimumab la pacienți adolescenți cu HS. Doza de adalimumab la acești pacienți a fost stabilită conform modelării și simulării farmacocinetice (vezi pct. 5.2).

Doza de Yuflyma recomandată este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1 prin injecție subcutanată.

La pacienții adolescenți care nu au răspuns corespunzător la Yuflyma 40 mg la două săptămâni, se poate lua în considerare o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Yuflyma. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Yuflyma, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în această perioadă.

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu Yuflyma, acesta poate fi reluat ulterior, dacă este cazul

Beneficiul și riscul continuării pe termen lung al tratamentului trebuie să fie evaluate periodic (vezi datele pentru adulți la pct 5.1).

Pentru copiii cu vârsta mai mică de 12 ani, utilizarea adalimumabului nu este relevantă pentru această indicație.

Boală Crohn la copii și adolescenți

Doza de Yuflyma recomandată la pacienții cu boala Crohn cu vârsta între 6 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 4). Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 4. Doză de adalimumab la pacienții copii și adolescenți cu boala Crohn

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu săptămâna 4
< 40 kg	• 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: • 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2	20 mg la două săptămâni

≥ 40 kg	• 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: • 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2	40 mg la două săptămâni
---------	---	-------------------------

Pacienții care nu au avut un răspuns adecvat, pot beneficia de creșterea dozei:

- < 40 kg: 20 mg săptămânal
- ≥ 40 kg: 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni

Continuarea tratamentului trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament până în săptămâna 12.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Doza de Yuflyma recomandată pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu colită ulcerativă se stabilește în funcție de greutatea corporală (Tabelul 5). Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 5. Doza de Yuflyma pentru pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu Săptămâna 4*
< 40 kg	• 80 mg în Săptămâna 0 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) și • 40 mg în Săptămâna 2 (administrată sub formă de o injecție a 40 mg)	• 40 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	• 160 mg în Săptămâna 0 (administrată sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive) și • 80 mg în Săptămâna 2 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi)	• 80 mg la două săptămâni

* Pacienții copii și adolescenți care împlinesc vârsta de 18 ani în timpul tratamentului cu Yuflyma ar trebuie să continue cu doza de întreținere prescrisă.

Continuarea tratamentului peste 8 săptămâni trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Copii și adolescenți cu uveită

Doza de Yuflyma recomandată la pacienții copii cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 6). Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

La copii și adolescenți cu uveită, nu există experiență în tratamentul cu adalimumab fără tratament asociat cu metotrexat

Tabelul 6. Doza de Yuflyma la pacienții copii și adolescenți cu uveită

Greutatea pacientului	Doza
< 30 kg	20 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat

Atunci când se inițiază tratamentul cu Yuflyma, o doză de încărcare de 40 mg la pacienți cu greutatea < 30 kg sau de 80 mg la pacienți cu greutatea ≥ 30 kg poate fi administrată cu o săptămână înainte de începerea tratamentului de menținere. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea unei doze de încărcare cu adalimumab la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

Pentru această indicație, utilizarea medicamentului adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu este relevantă.

Se recomandă ca beneficiul și riscul continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

Instrucțiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Yuflyma este disponibil și sub alte forme de prezentare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.

Tuberculoză activă sau alte infecții grave cum sunt stări septice și infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea și numărul lotului produsului administrat trebuie să fie clar înregistrate.

Infecții

Pacienții care utilizează antagoniști TNF au un risc crescut de apariție a infecțiilor severe. Alterarea

funcției pulmonare crește riscul de apariție a infecțiilor. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați atent în vederea detectării infecțiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul și după tratamentul cu Yuflyma. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Yuflyma nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu infecții active, inclusiv infecții cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate. Înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma, trebuie luate în considerare riscul și beneficiile tratamentului în cazul pacienților care au fost expuși la tuberculoză și a pacienților care au călătorit în zone cu risc crescut de tuberculoză sau zone endemice de micoze, cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză (vezi *Alte infecții oportuniste*).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție pe durata tratamentului cu Yuflyma trebuie monitorizați atent și supuși unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Yuflyma trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecție gravă sau sepsis și trebuie început un tratament adecvat antimicrobian sau antimicotic, până când infecția este controlată. Este necesară prudență din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Yuflyma la pacienții cu antecedente de infecții recidivante sau cu boli de fond care pot predispute la infecții, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Infecții grave

S-au raportat infecții grave, inclusiv sepsis cauzat de infecții bacteriene, micobacteriene, infecții micotice invazive, parazitare, virale, sau alte infecții oportuniste cum sunt listerioza, legioneloza și pneumocistoza, la pacienții care utilizează adalimumab.

Alte infecții grave raportate în studii clinice sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică și septicemia. S-au raportat spitalizări sau decese ca urmare a infecțiilor.

Tuberculoză

Au fost raportate cazuri de tuberculoză, inclusiv reactivarea și debutul tuberculozei la pacienții care utilizează adalimumab. Raportările includ cazuri de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (ca de exemplu forma diseminată).

Înainte de inițierea tratamentului cu Yuflyma, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea tuberculozei active și inactive („latente”). Această evaluare trebuie să includă un control medical detaliat al pacienților, care să cuprindă antecedente privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză activă, precum și tratament imunosupresor anterior și/sau prezent. Testele de screening adecvate (de exemplu intradermoreacția la tuberculină și radiografia toracică) trebuie efectuate la toți pacienții (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea și rezultatele acestor teste să fie înregistrate pe Cardul de reamintire pentru pacient. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Yuflyma nu trebuie inițiat (vezi pct. 4.3).

În toate situațiile descrise în continuare, trebuie analizat cu atenție raportul beneficiu/risc al tratamentului.

Dacă este suspectată tuberculoza latentă, trebuie consultat un medic specialist în tratamentul tuberculozei.

Dacă este diagnosticată tuberculoza latentă, înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma trebuie inițiat un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale

Utilizarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Yuflyma la pacienții cu mai mulți factori de risc sau cu factori de risc semnificativi pentru tuberculoză, chiar dacă testul pentru tuberculoză este negativ, precum și la pacienții cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă pentru care nu se poate confirma o perioadă corespunzătoare de tratament.

Chiar dacă s-a efectuat tratament profilactic pentru tuberculoză, au apărut cazuri de tuberculoză reactivată la pacienții tratați cu adalimumab. Unii pacienți care au fost tratați cu succes pentru tuberculoza activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu adalimumab.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Yuflyma apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate, apatie).

Alte infecții oportuniste

Au fost raportate infecții oportuniste, inclusiv infecții micotice invazive, la pacienții care utilizează adalimumab. Aceste infecții nu sunt întotdeauna recunoscute la pacienții care utilizează antagoniști TNF și acest lucru a dus la întârzieri în administrarea tratamentului adecvat, uneori având ca rezultat decesul.

Trebuie suspectată o infecție micotică invazivă în cazul pacienților care prezintă semne și simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpirații, tuse, dispnee și/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoțite sau nu de șoc și trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Yuflyma. La acești pacienți, diagnosticarea și administrarea unui tratament empiric cu antimicotice trebuie să se facă în urma consultului unui medic cu expertiză în îngrijirea pacienților cu infecții micotice invazive.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienții cărora li se administrează antagoniști de TNF, inclusiv adalimumab și care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu antigen de suprafață pozitiv). Unele cazuri au avut o evoluție letală. Înaintea inițierii tratamentului cu Yuflyma, pacienții trebuie testați din punct de vedere a prezenței infecției VHB. Pentru pacienții cu test pozitiv pentru infecția cu hepatită B, se recomandă consultul unui medic specialist cu experiență în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii VHB care necesită tratament cu Yuflyma trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării VHB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști de TNF. Administrarea Yuflyma trebuie întreruptă la pacienții la care apare reactivarea hepatitei B și trebuie inițiat un tratament eficient antiviral cu tratament de susținere adecvat

Evenimente neurologice

Antagoniștii TNF, printre care și Yuflyma, au fost asociați în situații rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiologici de boală demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple și nevritei optice și de boală demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré. Medicii care prescriu tratamentul cu Yuflyma trebuie să fie prudenți în cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante ale sistemului nervos central sau periferic, pre-existente sau cu debut recent; în cazul în care apare oricare dintre aceste afecțiuni trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Yuflyma. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară și bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienții cu uveită intermediară non-infecțioasă, înainte de începerea tratamentului și, în mod regulat, în timpul tratamentului cu Yuflyma, trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea

detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariție.

Reacții alergice

În timpul studiilor clinice, au fost raportate rar reacții alergice grave asociate cu utilizarea adalimumabului. În timpul studiilor clinice, reacțiile alergice non-grave asociate tratamentului cu adalimumab au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente. După administrarea adalimumab, au fost raportate reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție alergică gravă, administrarea de Yuflyma trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluși 64 pacienți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab, nu s-a evidențiat scăderea hipersensibilității de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T, B, NK, efectoare, de monocite/macrofage și de neutrofile.

Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniștii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecțiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienților care au primit antagoniști TNF comparativ cu pacienții din grupul de control. Totuși, incidența a fost rară. În observațiile de după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști TNF. Există o creștere a riscului inițial privind apariția limfoamelor și a leucemiei la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă și de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariției limfoamelor, leucemiei și a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu antagoniști TNF.

După punerea pe piață, s-au raportat afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și tineri (cu vârsta de până la 22 ani) tratați cu antagoniști TNF (tratament inițiat la vârsta ≤ 18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariției afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști TNF.

După punerea pe piață au fost identificate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu adalimumab. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecțiune cu evoluție gravă și de obicei este letală. Unele dintre aceste limfoame cu celule T apărute în timpul tratamentului cu adalimumab s-au întâlnit la pacienții tineri cărora li se administra concomitent tratament cu azatioprină sau 6-mercaptopurină utilizate pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii intestinale. Trebuie luat în considerare cu atenție riscul potențial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu Yuflyma. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Yuflyma (vezi pct. 4.8).

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienți cu afecțiuni maligne în antecedente sau pacienți care au continuat tratamentul cu adalimumab după apariția de boli maligne în timpul acestui tratament. Astfel, trebuie luate precauții suplimentare atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu Yuflyma la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma și în timpul tratamentului, toți pacienții și mai ales pacienții cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienții cu psoriazis care au urmat un tratament PUVA, trebuie examinați pentru depistarea unui eventual cancer cutanat de tip non-melanom. S-au raportat, de asemenea, cazuri de melanom și carcinom cu celule Merkel la pacienții care au utilizat un

tratament cu medicamente anti-TNF, inclusiv adalimumab (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui medicament anti-TNF, infliximab, au fost raportate la pacienții tratați cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecțiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toți pacienții aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagoniști TNF la pacienții BPOC precum și la pacienții cu risc crescut pentru afecțiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Din datele actuale, nu se cunoaște dacă tratamentul cu adalimumab influențează riscul de apariție al displaziei sau al cancerului de colon. Toți pacienții cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienți cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară) sau care au avut anterior un istoric de displazie sau carcinom de colon, trebuie testați pentru displazie la intervale regulate de timp înainte de tratament și pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie și biopsie conform recomandărilor locale.

Reacții hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagoniști de TNF. În cazul folosirii adalimumab au fost raportate reacții adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toți pacienții care primesc Yuflyma trebuie atenționați să solicite imediat consult medical dacă apar semne și simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Yuflyma trebuie luată în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecți adulți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 și la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecției de către vaccinurile cu virus viu la pacienții care primesc adalimumab.

Se recomandă ca pacienții pediatrici, dacă este posibil, să fie aduși la zi cu imunizările, în concordanță cu recomandările actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma.

Pacienții tratați cu Yuflyma pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuși in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu, vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima injecție de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Insuficiență cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității determinate de insuficiența cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienței cardiace congestive la pacienții care au primit tratament cu adalimumab. Yuflyma trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Yuflyma este contraindicată în cazul insuficienței cardiace moderate până la severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Yuflyma trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții autoimune

Tratamentul cu Yuflyma poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe

termen lung cu Yuflyma privind dezvoltarea bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Yuflyma dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Yuflyma și este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra și un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecții grave fără evidențierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacții adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept și anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea și în cazul administrării concomitente de anakinra și un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab și anakinra. (Vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea simultană a adalimumabului cu alte MARMB-uri (de exemplu anakinra și abatacept) sau alți antagoniști TNF, din cauza creșterii riscului de apariție a infecțiilor, inclusiv a infecțiilor grave și a altor potențiale interacțiuni farmacologice. (Vezi pct. 4.5).

Intervenții chirurgicale

Există experiență limitată cu privire la siguranța procedurilor chirurgicale la pacienții tratați cu adalimumab. Dacă se intenționează să se efectueze o intervenție chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire lung al adalimumab. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Yuflyma, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experiență limitată privind siguranța la pacienții la care se efectuează artroplastie și sunt în tratament cu adalimumab.

Ocluzie intestinală

Eșecul tratamentului bolii Crohn poate indica prezența unei stricturi fibroase fixe care necesită tratament chirurgical. Datele disponibile până acum arată că tratamentul cu adalimumab nu agravează sau nu determină apariția stricturilor.

Vârstnici

La pacienții cu vârsta peste 65 ani tratați cu adalimumab, frecvența infecțiilor severe a fost mai mare (3,7%) decât la pacienții cu vârsta sub 65 ani (1,5%). Unele dintre cazuri au avut evoluție letală. Este necesară atenție deosebită în ceea ce privește riscul de infecție atunci când se tratează vârstnici.

Copii și adolescenți

Vezi pct. Vaccinări de mai sus.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,4 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Adalimumab a fost studiat la pacienți cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită psoriazică cărora li se administra adalimumab în monoterapie, cât și la pacienți care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când adalimumab a fost administrat împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea adalimumab în monoterapie. Administrarea

adalimumab fără metotrexat a determinat creșterea formării de anticorpi, creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumab (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de adalimumab cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagoniști TNF”).

Administrarea simultană de adalimumab cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagoniști TNF”).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile cu potențial fertil trebuie să ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate pentru a preveni apariția sarcinii și să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puțin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Yuflyma.

Sarcina

Un număr mare (aproximativ 2100) de cazuri colectate prospectiv, cu rezultate cunoscute, de sarcini la gravide expuse la adalimumab finalizate cu nașterea unui făt viu, inclusiv mai mult de 1500 de sarcini la gravide expuse în primul trimestru, nu a indicat o creștere a ratei de apariție a malformațiilor la nou-născut.

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Criteriul final principal de evaluare a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile cu PR tratate cu adalimumab și de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate cu adalimumab (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% ÎI 0,38-4,52) și 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab și 3/32 (9,4%) la femeile cu BC netratate cu adalimumab (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% ÎI 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% ÎI 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru criteriile finale secundare de evaluare, avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la naștere și infecții grave sau oportuniste, nu au existat diferențe clare între gravidele tratate cu adalimumab și cele netratate și nu s-au raportat cazuri de nou-născuți morți la naștere sau cancere. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale registrului, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului și modelul non-randomizat.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuțe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogenoză. Nu sunt disponibile date preclinice despre toxicitatea postnatală a adalimumab (vezi pct. 5.3).

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a inhibării TNF α . În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

Adalimumab poate traversa bariera placentară și este prezent în serul nou născuților femeilor care au utilizat adalimumab în timpul sarcinii. În consecință, acești sugari pot prezenta un risc crescut de infecții. La sugarii care au fost expuși in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima injecție de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Informații limitate din literatura publicată indică faptul că adalimumab este excretat în laptele matern în concentrații foarte mici, cu prezența adalimumab în laptele uman la concentrații de 0,1% până la 1% din concentrația prezentă în serul matern. Administrate pe cale orală, proteinele imunoglobulinei G sunt supuse proteolizei intestinale și au o biodisponibilitate redusă. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuților/copiilor alăptați. În consecință, Yuflyma poate fi folosit în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind efectele adalimumab asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Yuflyma poate influența în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea de Yuflyma pot să apară vertij și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumab a fost studiat la 9506 pacienți în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate și deschise pe o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) precum și pacienți cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă și uveită. În studii controlate pivot au fost implicați 6089 pacienți care au primit adalimumab și 3801 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu-orb din cadrul studiilor pivot a fost de 5,9% pentru pacienții care au primit adalimumab și 5,4% pentru grupul de control.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt infecțiile (cum sunt rinofaringită, infecții ale tractului respirator superior și sinuzită), reacțiile la locul de injecție (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem), cefalee și durere musculoscheletică.

S-au raportat reacții adverse grave la adalimumab. Antagoniștii TNF, cum este adalimumab, afectează sistemul imunitar și utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecțiilor și a cancerului. S-au raportat de asemenea la utilizarea de adalimumab, infecții letale și amenințătoare de viață (inclusiv sepsis, infecții oportuniste și TB), reactivarea hepatitei B (HVB) și variate malignități (inclusiv leucemie, limfom și limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

S-au raportat de asemenea reacții grave hematologice, neurologice și autoimune. Acestea includ cazuri rare de pancitopenie, anemie aplastică, evenimente de demielinizare centrală și periferică și cazuri de lupus eritematos sistemic, manifestări asociate lupusului și sindrom Stevens-Johnson

Copii și adolescenți

În general, evenimentele adverse la copiii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară au fost asemănătoare, ca frecvență și tip, cu cele întâlnite la adulți.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Următoarea listă cu reacții adverse are la bază experiența din studiile clinice și de după punerea pe piață și este prezentată în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență în tabelul 7: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvența, efectele adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a gravității. Au fost incluse și reacțiile adverse cu frecvența cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicații. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme și organe” apare un asterix (*) dacă se găsesc informații suplimentare și la punctele 4.3, 4.4 și 4.8.

Tabelul 7 Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Infecții și infestări*	Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator (inclusiv infecții ale tractului respirator inferior și superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită și pneumonie cu virusul herpetic)
	Frecvente	Infecții generalizate (inclusiv sepsis, candidoză și gripă), infecții intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecții cutanate și ale țesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă și herpes zoster), infecții ale urechii, infecții ale cavității bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și infecții dentare), infecții ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecții ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecții micotice, infecții articulare
	Mai puțin frecvente	Infecții neurologice (inclusiv meningită virală), infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex), infecții bacteriene, infecții oculare, diverticulită ¹⁾
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat, excluzând melanomul (inclusiv carcinomul cu celule bazale și carcinomul cu celule scuamoase), tumori benigne
	Mai puțin frecvente	Limfom**, tumori solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T ¹⁾ , Carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat) ¹⁾ , Sarcom Kaposi

Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Leucopenie (inclusiv neutropenie și agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică
	Rare	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	Hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergii sezonieră)
	Mai puțin frecvente	Sarcoidoză ¹⁾ , vasculită
	Rare	Anafilaxie ¹⁾
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Creșterea lipidelor serice
	Frecvente	Hipopotasemie, creșterea acidului uric, modificări ale concentrației serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziției (inclusiv depresie), anxietate, Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral ¹⁾ , tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu, nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) ¹⁾
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamații ale ochiului
	Mai puțin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Surditate, țiuit în urechi
Tulburări cardiace	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic ¹⁾ , aritmie, insuficiență cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hipereremie facială, hematom
	Mai puțin frecvente	Anevrism aortic, obstrucții arteriale, tromboflebită
Tulburări respiratorii,	Frecvente	Astm bronșic,

toracice și mediastinale		dispnee, tuse
	Mai puțin frecvente	Embolism pulmonară ¹⁾ , boală pulmonară interstițială, boală pulmonară obstructivă cronică, pneumopatie, revărsat pleural ¹⁾
	Rare	Fibroză pulmonară ¹⁾
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Dureri abdominale, greață și vărsături
	Frecvente	hemoragie gastro-intestinală, dispepsie. boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca
	Mai puțin frecvente	Pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	Perforație intestinală ¹⁾
Tulburări hepatobiliare*	Foarte frecvente	Creșterea enzimelor hepatice serice
	Mai puțin frecvente	Colecistită și colelitiază, steatoză hepatică, creșterea bilirubinei serice
	Rare	Hepatită, reactivare a hepatitei B ¹⁾ , hepatită autoimună ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică ¹⁾
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmaplantar) ¹⁾ , urticarie, vânătaii (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză alopecie ¹⁾ , prurit
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, răni
	Rare	Eritem polimorf ¹⁾ , sindrom Stevens-Johnson ¹⁾ , edem angioneurotic ¹⁾ , vasculită cutanată ¹⁾ , reacția cutanată de tip lichenoid ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei ¹⁾
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculare și osoase
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului ¹⁾
Tulburări renale și ale	Frecvente	Insuficiență renală,

căilor urinare		hematurie
	Mai puțin frecvente	Nicturie
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mai puțin frecvente	Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacție la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui, edem, febră ¹⁾
	Mai puțin frecvente	Inflație
Investigații diagnostice	Frecvente	Tulburări ale coagulării și ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parțială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creșterea lactat dehidrogenazei serice
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate ²⁾
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Tulburări ale vindecării

* informații suplimentare se găsesc și la punctele 4.3, 4.4 și 4.8

** inclusiv studiile deschise extinse

¹⁾ inclusiv datele din raportările spontane

²⁾ În cazul administrării de adalimumab pentru indicațiile aprobate la adulți, modificarea greutateii corporale medii în raport cu valorile inițiale a variat între 0,3 kg și 1,0 kg, comparativ cu (minus) -0,4 kg - 0,4 kg pentru placebo, pe o perioadă de tratament de 4-6 luni. De asemenea, a fost observată o creștere în greutate de 5-6 kg în studiile de extensie de lungă durată, cu expuneri medii de aproximativ 1-2 ani, fără grup de control, în special la pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă. Mecanismul acestui efect nu a fost elucidat, însă poate fi asociat cu efectul antiinflamator al adalimumabului.

Hidradenită supurativă

Profilul de siguranță pentru pacienții cu HS tratați cu adalimumab săptămânal a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al adalimumab.

Uveită

Profilul de siguranță pentru pacienții cu uveită tratați cu adalimumab la două săptămâni a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru adalimumab.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării

În studiile clinice pivot placebo controlate la copii, adolescenți și adulți, 12,9% dintre pacienții tratați cu adalimumab au prezentat reacții la locul injectării (eritem și/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacție), comparativ cu 7,2% din pacienți cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ. În general, reacțiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Infecții

În studiile clinice pivot controlate la adulți și copii, rata infecțiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienții tratați cu adalimumab și de 1,46 per an-pacient de tratament la pacienții tratați cu placebo și comparator activ. Infecțiile au fost reprezentate în primul rând de rinofaringită, infecții de tract respirator superior și sinuzită. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu adalimumab după vindecarea infecțiilor.

Incidența infecțiilor grave a fost de 0,04 per an-pacient în cazul pacienților tratați cu adalimumab și de 0,03 per an-pacient de tratament în cazul pacienților tratați cu placebo și comparator activ.

În studiile clinice controlate și deschise la adulți, copii și adolescenți la care s-a folosit adalimumab, au fost raportate infecții grave (inclusiv infecții letale care au apărut rar), inclusiv tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară și cu localizări extra-pulmonare) și infecții oportuniste invazive (de exemplu histoplasmoză diseminată sau extra-pulmonară, blastomicoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză, candidoză, aspergiloză și listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului și poate reflecta recrudescența unei boli latente.

Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecțiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 pacienți copii și adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienți. În plus, în studiile cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 192 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienți. Într-un studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecțiune malignă la cei 77 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. Nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 93 de pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 65,3 ani-pacient în timpul unui studiu clinic cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă. În timpul unui studiu cu adalimumab la pacienți pediatrici cu uveită, la un număr de 60 pacienți pediatrici cu o expunere de 58,4 ani-pacienți nu s-a constatat nicio afecțiune malignă.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile pivot la adulți cu adalimumab la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă și uveită cu o durată de cel puțin 12 săptămâni, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip ne-melanom în proporție de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani-pacienți dintre 5291 pacienți tratați cu adalimumab (interval de încredere 95 %), *versus* o proporție de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacienți dintre 3444 pacienți din grupul control (durata mediană de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab și 3,8 luni pentru pacienții grupului control). Proporția de cancer cutanat de tip ne-melanom a fost de 8,8 (6,0- 13,0) per 1000 de ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de încredere 95 %) și de 3,2 (1,3- 7,6) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporție de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de încredere 95%) și 0, 6 (0,1-4,5) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de încredere 95 %) a fost de 0,7 (0,2 - 2,7) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab și de 0,6 (0,1 - 4,5) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control.

Combinând etapele controlate ale acestor studii și studiile de tip extins, deschise, în desfășurare și finalizate cu o durată mediană de aproximativ 3,3 ani, incluzând 6427 pacienți și peste 26439 ani-pacienți de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancerul cutanat de tip ne-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacienți. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip ne-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 ani-pacienți și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 ani-pacienți.

În experiența de după punerea pe piață, începând cu ianuarie 2003 până în decembrie 2010, mai ales la pacienții cu poliartrită reumatoidă, a fost raportată spontan o rată a afecțiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1000 ani tratament-pacienți. Rata raportată spontan pentru cancerul cutanat de tip ne-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,3 per 1000 ani tratament-pacienți (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu adalimumab (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9 % din pacienții tratați cu adalimumab și la 8,1 % din pacienții care au primit placebo și comparator activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în săptămâna 24. Doi pacienți din cei 3441 tratați cu adalimumab în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepatobiliare

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu poliartrită reumatoidă și cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 și 104 săptămâni, creșterea $ALT \geq 3 \times LSN$ s-a întâlnit la 3,7 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,6 % dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 4 ani la 17 ani și la pacienți cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani la 17 ani, creșterea $ALT \geq 3 \times LSN$ s-a întâlnit la 6,1 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,3 % dintre pacienții din grupul de control. Cele mai multe creșteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creștere a $ALT \geq 3 \times LSN$ nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu adalimumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta de 2 ani până la < 4 ani.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu boală Crohn și colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind de la 4 la 52 săptămâni. Creșterea $ALT \geq 3 \times LSN$ s-a întâlnit la 0,9 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 0,9% dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, efectuate la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea și siguranța a două scheme de tratament de întreținere ajustate în funcție de greutate care au urmat tratamentului de inducție ajustat în funcție de greutate, pe o perioadă de până la 52 săptămâni, s-a observat creșterea $ALT \geq 3 \times LNS$ la 2,6 % (5/192) dintre toți pacienții din care 4 au primit concomitent imunosupresoare la inițierea tratamentului.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienți cu psoriazis în plăci, cu o durată a perioadei de control variind între 12 și 24 săptămâni, creșterea $ALT \geq 3 \times LSN$ s-a întâlnit la 1,8 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,8 % dintre pacienții din grupul de control.

Nicio creștere a $ALT \geq 3 \times LSN$ nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu adalimumab la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

În studiile controlate cu adalimumab (doze inițiale de 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, urmate de 40 mg o dată la două săptămâni din săptămâna 4), la pacienți cu hidradenită supurativă cu o durată a perioadei de control variind între 12 și 16 săptămâni, creșterea $ALT \geq 3 \times LSN$ s-a întâlnit la

0,3 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 0,6% dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate cu adalimumab cu durată de până la 80 săptămâni (doze inițiale de 80 mg în săptămâna 0, urmate de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1) la pacienți adulți cu uveită tratați cu adalimumab, expunerea mediană a fost de 166,5 zile și respectiv de 105,0 zile la pacienții din grupul control, iar creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 2,4 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 2,4% dintre pacienții din grupul control.

În studiul controlat de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă (N=93), care a evaluat eficacitatea și siguranța unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni (N=31) și ale unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână (N=32), după administrarea dozei de inducție, stabilite în funcție de greutatea corporală, de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N=63) sau a unei doze de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N=30), s-a observat creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN la 1,1% (1/93) dintre pacienți.

În studiile clinice pentru toate indicațiile, pacienții cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici și, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii și au dispărut pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții care au primit adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficiență hepatică, precum și afecțiuni hepatice mai puțin severe, care pot preceda insuficiența hepatică, cum ar fi hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

În studiile clinice privind boala Crohn la adulți, s-a observat o incidență mai mare a reacțiilor adverse legate de malignitate și de infecții grave atunci când se utilizează concomitent adalimumab și azatioprină/6-mercaptopurină în comparație cu utilizarea adalimumabului în monoterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cea mai mare doză evaluată a fost multiplul de 10 mg/kg a dozei de adalimumab administrat intravenos, doză mai mare de aproximativ 15 ori față de doza recomandată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α).
Codul ATC: L04AB04

Yuflyma este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Adalimumab se leagă specific de TNF și neutralizează funcția biologică a TNF blocând interacțiunea acestuia cu receptorii TNF p55 și p75 de pe suprafața celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacțiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderență răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 și ICAM-1 cu un un CI50 de 0,1-0,2 Nm).

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu adalimumab, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanților de fază acută a inflamației (proteina C reactivă (CRP) și rata de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmatice (IL-6), comparativ cu nivelurile inițiale. Concentrațiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 și MMP-3) care determină remodelarea țesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de adalimumab. Pacienții tratați cu adalimumab au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamației cronice.

La pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, boală Crohn, colită ulcerativă și hidradenită supurativă s-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu adalimumab. La pacienții cu boală Crohn, a fost observată o scădere a numărului de celule care exprimă markerii inflamației la nivelul colonului, inclusiv o scădere semnificativă a exprimării TNF α . La pacienții tratați cu adalimumab, studiile endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidență dovezi ale vindecării mucoasei.

Eficacitate și siguranță clinică

Poliartrita reumatoidă

Administrarea adalimumab a fost evaluată la peste 3000 de pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea și siguranța adalimumab în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate. Unii pacienți au fost tratați o perioadă de până la 120 luni. Durerea la locul de injecție la administrarea de adalimumab 40 mg/0,4 ml a fost evaluată în două studii randomizate, încrucișate cu două perioade de control activ, în regim simplu-orb.

Studiul PR I a evaluat 271 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu vârsta ≥ 18 ani, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificador de boală nu a dat rezultate și la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg de adalimumab sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

Studiul PR II a evaluat 544 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu vârsta ≥ 18 ani, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificador de boală nu a dat rezultate. Dozele de 20 sau 40 mg de adalimumab au fost administrate prin injecție subcutanată fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeași perioadă. Nu a fost permis niciun alt medicament antireumatic modificador de boală.

Studiul PR III a evaluat 619 pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu vârsta ≥ 18 ani, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doză de 12,5-25 mg sau care manifestau intoleranță la metotrexat în doză de 10 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup

s-au administrat injecții cu placebo, săptămânal, timp de 52 de săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 de săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu injecții cu placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 de săptămâni, 457 de pacienți au fost înrolați într-o fază deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admiși în studiu fie pacienți care nu mai fuseseră niciodată tratați cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienți care și-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiția ca acesta să fie menținut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină și/sau săruri de aur. Pacienții au fost randomizați cu adalimumab în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

Studiul PR V a evaluat 799 pacienți adulți, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienți netratați anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce privește reducerea semnelor și simptomelor precum și rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării adalimumab 40 mg administrat la două săptămâni/terapie concomitentă cu metotrexat, adalimumab 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie și metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni. După terminarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienți au fost înrolați într-o fază deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiile RP VI și VII au evaluat câte 60 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, care au avut vârsta ≥ 18 ani. Pacienții înrolați au fost fie utilizatori actuali ai adalimumab 40 mg/0,8 ml și au evaluat media durerii la locul de injecție ca cel puțin 3 cm (pe o scală VAS de la 0 la 10 cm) sau au fost pacienți care nu au mai fost tratați anterior cu medicamente biologice și care au început un tratament cu adalimumab 40 mg/0,8 ml. Pacienții au fost randomizați pentru a primi o doză unică de adalimumab 40 mg/0,8 ml sau adalimumab 40 mg/0,4 ml, urmate de o singură injecție a tratamentului opus la următoarea doză.

Criteriul principal final al studiilor PR I, II și III și obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 (ameliorare clinică cu 20% în funcție de criteriile Colegiului American de Reumatologie) în săptămâna 24 sau 26. Criteriul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 50 în săptămâna 52. Studiile PR III și V au avut un criteriu final suplimentar la 52 săptămâni și anume întârzierea progresiei bolii (evidențiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut drept criteriu primar final și modificarea calității vieții. Criteriul principal final de evaluare în studiile RP VI și VII a fost durerea la locul de injecție, imediat după injecție, măsurată folosind o scală VAS de la 0 la 10 cm.

Răspunsul ACR

Procentul de pacienți tratați cu adalimumab care au obținut un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost consecvent în studiile PR I, II și III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în Tabelul 8.

Tabelul 8
Răspunsuri ACR în cadrul studiilor placebo-
(procentul de pacienți)

Răspuns	Studiul PR I ^{a**}		Studiul PR II ^{a**}		Studiul PR III ^{a**}	
	Placebo/	Adalimumab ^{b/}	Placebo	Adalimumab ^b	Placebo/	Adalimumab ^{b/}

	MTX ^c n=60	MTX ^c n=63	n=110	n=113	MTX ^c n=200	MTX ^c n=207
ACR 20						
6 luni	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 luni	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 luni	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 luni	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 luni	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 luni	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	4,5 %	23,2 %

^a Studiul PR I la 24 de săptămâni, studiul PR II, la 26 de săptămâni, și studiul PR III, la 24 și 52 de săptămâni

^b 40 mg adalimumab administrat o dată la două săptămâni

^c MTX = metotrexat

****p < 0,01, adalimumab versus placebo**

În studiile PR I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de articulații dureroase și tumefiate, evaluarea medicilor și pacienților referitoare la activitatea bolii și la durere, valorile indicelui de incapacitate (HAQ) și valorile CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menținut pe o durată de 52 săptămâni.

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienților care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluați, au menținut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienți care au fost randomizați cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 114 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceștia, 86 pacienți (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienți (63,2 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR50 și 41 pacienți (36 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienți, 81 de pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 de pacienți (79 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 de pacienți (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 43 de pacienți (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În studiul PR IV, răspunsul ACR 20 la pacienții tratați cu adalimumab și tratamentul standard a fost, din punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienților tratați cu placebo și tratamentul standard (p < 0,001).

În studiile PR I-IV, pacienții tratați cu adalimumab atinseseră deja atât răspuns ACR 20, cât și ACR 50, semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, după numai una sau două săptămâni de la inițierea tratamentului.

În studiul PR V, în săptămâna 52, la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce, netratați anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid și semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și adalimumab în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până în săptămâna 104 (vezi Tabelul 9)

Tabelul 9
Răspunsuri ACR în studiul PR V
(procentul de pacienți)

Răspuns	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab/MTX n=268	valoare p ^a	valoare p ^b	valoare p ^c
---------	-----------	---------------------	-------------------------	------------------------	------------------------	------------------------

ACR 20						
Săptămâna 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Săptămâna 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Săptămâna 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Săptămâna 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Săptămâna 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Săptămâna 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

În faza de extensie deschisă a studiului PR V, ratele de răspuns ACR urmărite o perioadă de până la 10 ani s-au menținut. Din 542 pacienți care au fost randomizați cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 170 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 154 de pacienți (90,6 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 127 de pacienți (74,7%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 102 pacienți (60,0%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În săptămâna 52, 42,9 % din pacienții care au primit un tratament concomitent cu adalimumab și metotrexat au obținut remisiune clinică (DAS28 (PCR) < 2,6) comparativ cu 20,6 % din pacienți care au primit metotrexat în monoterapie și 23,4 % din pacienții care au primit adalimumab în monoterapie. Tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic și statistic în ceea ce privește obținerea unei remisiuni a bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat ($p < 0,001$) sau adalimumab în monoterapie ($p < 0,001$). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar ($p = 0,447$). Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial pentru adalimumab în monoterapie sau 28 pentru tratament asociat adalimumab/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 de subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7 %) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

În studiul PR III, în care pacienții tratați cu adalimumab au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (SST) modificat și a componentelor sale, a scorului de eroziune și a scorului de îngustare a spațiului articular. La 6 și 12 luni pacienții care au primit adalimumab concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă decât pacienții care au primit doar metotrexat (vezi Tabelul 10).

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, la o parte dintre pacienți, reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menținută pe durata a 8 și 10 ani. Au fost evaluați radiografic, la 8 ani, 81 din 207 de pacienți tratați inițial cu 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceștia, 48 de pacienți nu au arătat nicio evoluție a distrugerii structurale definită de o schimbare față de valoarea inițială, în SSTm de 0,5 sau mai puțin. Au fost evaluați radiografic, la 10 ani, 79 din 207 de pacienți tratați inițial cu 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceștia, 40 de pacienți nu au arătat nicio evoluție a distrugerii structurale definită de o schimbare față de valoarea inițială, în SSTm de 0,5 sau mai puțin.

Tabelul 10

Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul studiului PR III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg la două săptămâni	Placebo/MTX adalimumab/MTX (Interval de încredere 95% ^b)	Valoarea p
Scor Sharp Total	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Scor JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotrexat

^b Intervale de încredere de 95% pentru diferențele de modificare a scorurilor între metotrexat și adalimumab.

^c Pe baza analizei scorurilor

^d Îngustarea spațiului articular

În studiul PR V, distrucția structurală a articulațiilor a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 11).

Tabelul 11
Modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul studiului PR V

	MTX n=257 (95% ÎÎ: interval de încredere)	Adalimumab n=274 (95% ÎÎ: interval de încredere)	Adalimumab/ MTX n=268 (95% ÎÎ: interval de încredere)	Valoarea p ^a	Valoarea p ^b	Valoarea p ^c
Scor Sharp total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Scor de uzură	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Scor JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

După 52 și respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienților la care nu s-a observat progresie (modificare față de valoarea inițială a Scorului Sharp Total $\leq 0,5$) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu adalimumab și metotrexat (63,8 % și respectiv 61,2 %) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4 % și respectiv 33,5 %, $p < 0,001$) și grupul tratat cu adalimumab în monoterapie (50,7 %, $p < 0,002$ și respectiv 44,5 %, $p < 0,001$).

În extensia deschisă a studiului PR V, la pacienții randomizați inițial pentru metotrexat în monoterapie, pentru adalimumab în monoterapie și respectiv pentru tratament concomitent cu adalimumab/metotrexat, modificarea medie a Scorului Sharp Total modificat la nivelul anului al 10-lea față de valoarea inițială a fost de 10,8, 9,2 și respectiv 3,9. Proporțiile corespunzătoare de pacienți fără progresie radiografică au fost 31,3 %, 23,7 % și respectiv 36,7%.

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătății (Health Assessment Questionnaire–HAQ) în toate cele patru studii adecvate și bine controlate și a fost un obiectiv primar prespecificat la săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ față de situația inițială, în Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeași situație a fost observată în studiul PR III la săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survey- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului din cele patru studii susțin observațiile/rezultatele anterior anunțate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componentei fizice precum și cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere și la domeniul vitalității pentru doza de 40 mg o dată la 2 săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile PR I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, așa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcțională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiul PR III, majoritatea pacienților care au atins ameliorarea funcției motorii și au continuat tratamentul, au menținut ameliorarea până în săptămâna 520 (120 luni) de tratament de tip deschis. Ameliorarea calității vieții a fost măsurată până în săptămâna 156 (36 luni) și ameliorarea s-a menținut pe parcursul acestei perioade.

În studiul PR V, îmbunătățirea indicelui de dizabilitate HAQ și componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare ($p < 0.001$) în tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat *comparativ cu* tratamentul cu metotrexat și adalimumab în monoterapie în săptămâna 52, îmbunătățire care s-a menținut până în săptămâna 104. La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

Durere la nivelul locului de injectare

Pentru studiile PR VI și VII încrucișate și comasate, o diferență semnificativă statistic privind durerea la nivelul locului de injectare imediat după administrarea dozei a fost observată între administrarea de adalimumab 40 mg/0,8 ml și adalimumab 40 mg/0,4 ml (medie VAS de 3,7 cm față de 1,2 cm, scală de 0-10 cm, $P < 0,001$). Aceasta a reprezentat o reducere de 84% a durerii la nivelul locului de injectare.

Artrită juvenilă idiopatică *Artrită juvenilă idiopatică* Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

În două studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, cu o durată de 24 de săptămâni, au fost tratați cu adalimumab 40 mg, din două în două săptămâni, 393 de pacienți cu spondilită anchilozantă activă (scorul mediu inițial al activității bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost de 6,3 pentru toate grupurile) care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul obișnuit. 79 de pacienți (20,1%) au fost tratați concomitent cu medicamente antireumatice modificatoare de boală și 37 de pacienți (9,4%) au fost tratați cu glucocorticoizi. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de studiu deschis, timp în care pacienții au primit tratament cu adalimumab 40 mg administrat subcutanat din două în două săptămâni pentru încă 28 săptămâni. Subiecții ($n=215$, 54,7%) care nu au atins ASAS 20 în săptămâna 12, 16 sau 20, au primit adalimumab 40 mg săptămânal de la începutul perioadei de studiu deschis și s-a considerat ulterior în analiza statistică a studiului dublu orb ca fiind fără răspuns la tratament.

Într-un studiu SA I mai mare în care au fost înrolați 315 pacienți, rezultatele au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a semnelor și simptomelor la pacienți cu spondilită anchilozantă tratați cu adalimumab comparativ cu placebo. Un răspuns important a fost observat prima dată în săptămâna 2 și s-a

menținut timp de 24 săptămâni (Tabelul 12).

Tabelul 12
Rezultate privind eficacitatea în studiul SA placebo-controlat - studiul I
Reducerea semnelor și simptomelor

Răspuns	Placebo N=107	Adalimumab N=208
ASAS ^a 20		
Săptămâna 2	16 %	42 %***
Săptămâna 12	21 %	58 %***
Săptămâna 24	19 %	51 %***
ASAS 50		
Săptămâna 2	3 %	16 %***
Săptămâna 12	10 %	38 %***
Săptămâna 24	11 %	35 %***
ASAS 70		
Săptămâna 2	0 %	7 %**
Săptămâna 12	5 %	23 %***
Săptămâna 24	8 %	24 %***
BASDAI ^b 50		
Săptămâna 2	4 %	20 %***
Săptămâna 12	16 %	45 %***
Săptămâna 24	15 %	42 %***

***, ** Semnificativ statistic la $p < 0,001$, $< 0,01$ pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo în săptămânile 2, 12 și 24

^a Evaluare în spondilita anchilozantă

^b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

Pacienții tratați cu adalimumab au avut SF36 și indicele din chestionarul de evaluare a stării de sănătate (ASQoL) semnificativ îmbunătățite în săptămâna 12 și s-a menținut în săptămâna 24.

Evoluții similare (nu toate semnificative statistic) au fost observate într-un studiu SA II dublu-orb, randomizat, placebo-controlat la 82 de pacienți adulți cu spondilită anchilozantă activă.

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate în două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienți cu spondiloartrită axială fără dovadă radiologică de SA (nr-axSpA). În Studiul I nr-axSpA au fost evaluați pacienți cu nr-axSpA activă. Studiul II nr-axSpA este un studiu tip retragere tratament pentru pacienții cu nr-axSpA activă care au obținut remisie în timpul tratamentului deschis cu adalimumab.

Studiul I nr-axSpa

În Studiul I nr-axSpA, un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, cu o durată de 12 săptămâni, tratamentul cu adalimumab 40 mg, doza administrată din două în două săptămâni, a fost evaluat la 185 pacienți cu nr-axSpA activă (scorul mediu inițial al activității bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost 6,4 pentru pacienții tratați cu adalimumab și 6,5 pentru cei cărora le-a fost administrat placebo), care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la ≥ 1 AINS ori o contraindicație pentru AINS.

Treizeci și trei pacienți (18 %) au fost tratați concomitent cu medicație antireumatică modificatoare de boală și 146 pacienți (79 %) cu AINS, la momentul inițial. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de extensie deschisă, timp în care pacienții au fost tratați cu adalimumab 40 mg, administrat subcutanat din două în două săptămâni, pe o perioadă adițională de până la 144 săptămâni. Rezultatele din săptămâna 12 au arătat o îmbunătățire semnificativă a semnelor și simptomelor nr-axSpA activă, la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu cei cărora le-a fost administrat placebo (Tabelul 13).

Tabelul 13
Rezultate privind eficacitatea în Studiul I nr-axSpA placebo-controlat

Dublu-orb Răspuns în săptămâna 12	Placebo N=94	Adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS Remisie parțială	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS Boală inactivă	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h RMN Articulații sacroiliace ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC RMN Coloană vertebrală ^{d,j}	-0,2	-1,8 %**

^a Evaluare conform Societății Internaționale de Spondiloartrită

^b Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

^c Scorul de activitate a spondilitei anchilozante

^d modificare medie față de valoarea inițială

^e n=91 placebo și n=87 adalimumab

^f Proteina C-reactivă sensibilitate mare (mg/l)

^g n=73 placebo și n=70 adalimumab

^h Consorțiul de Cercetare pentru Spondiloartrită din Canada

ⁱ n=84 placebo și adalimumab

^j n=82 placebo și n=85 adalimumab

***, **, * Semnificativ statistic la $p < 0,001$, $< 0,01$ și respectiv $< 0,05$ pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo.

În extensia deschisă, la pacienții tratați cu adalimumab a fost menținută îmbunătățirea semnelor și simptomelor până la săptămâna 156.

Oprirea inflamației

Îmbunătățirea semnificativă a semnelor de inflamație, măsurată prin hs-CRP și RMN atât la articulațiile sacroiliace cât și la coloana vertebrală, a fost menținută la pacienții tratați cu adalimumab până la săptămâna 156 și respectiv săptămâna 104.

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Au fost evaluate calitatea vieții în relație cu sănătatea și starea fizică, utilizând chestionarele HAQ-S și SF-36. Comparativ cu placebo, adalimumab a arătat o îmbunătățire semnificativ statistică mai mare în scorul total HAQ-S și scorul componente fizice SF-36 (SCF) de la momentul inițial până în săptămâna 12. Îmbunătățirea calității vieții și funcționalitatea articulară s-a menținut în timpul extensiei deschise până în

săptămâna 156.

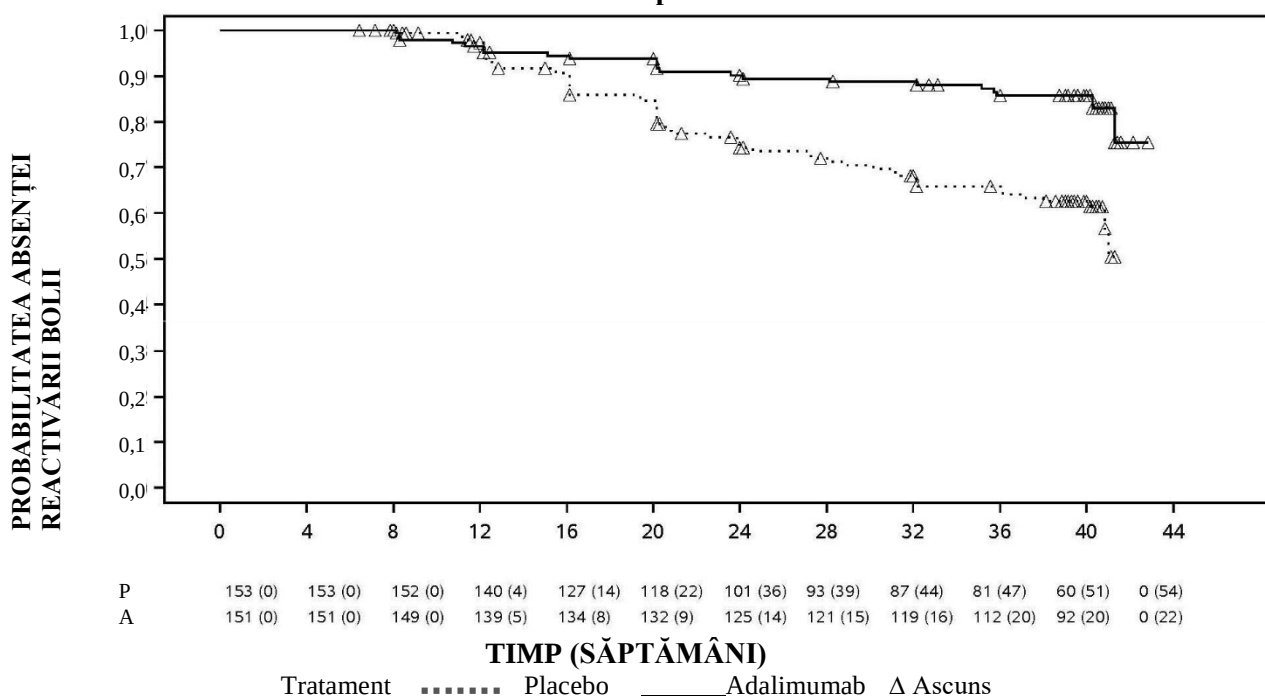
Studiul II nr-axSpA

În perioada deschisă a Studiului II nr-axSpA, au fost înrolați 673 pacienți cu nr-axSpA activă (scorul mediu inițial al activității bolii [BASDAI] a fost de 7,0) care au avut un răspuns inadecvat la ≥ 2 AINS sau o intoleranță sau contraindicație pentru AINS, timp în care au primit adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de 28 de săptămâni.

Acești pacienți au avut, de asemenea, evidențe obiective ale inflamației articulațiilor sacroiliace sau ale coloanei vertebrale la examenul RMN sau valori crescute ale PCR cu sensibilitate mare. Pacienții care au obținut remisie susținută timp de cel puțin 12 săptămâni (N=305) (ASDAS $<1,3$ în săptămânile 16, 20, 24 și 28) în timpul perioadei deschise au fost apoi randomizați pentru a primi fie un tratament continuu cu adalimumab 40 mg la două săptămâni (N = 152) fie placebo (N = 153) timp de încă 40 de săptămâni în perioada dublu-orb, placebo-controlată (durata totală a studiului este de 68 săptămâni). Subiecții la care s-a reactivat boala în perioada dublu-orb au primit tratament de salvare cu adalimumab 40 mg la două săptămâni timp de cel puțin 12 săptămâni.

Criteriul principal final de evaluare privind eficacitatea a fost procentul pacienților la care nu s-a reactivat boala până în Săptămâna 68 de studiu. Reactivarea bolii a fost definită ca ASDAS $\geq 2,1$ la două vizite consecutive efectuate la interval de patru săptămâni. La un procent mai mare de pacienți tratați cu adalimumab nu s-a reactivat boala în timpul perioadei dublu-orb, comparativ cu cei tratați cu placebo (70,4% față de 47,1%, $p < 0,001$) (figura 1).

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la reactivarea bolii în Studiul II nr-axSpA



Notă: P = Placebo (Număr la Risc (reactivare)); A = Adalimumab (Număr la Risc (reactivare)).

Dintre cei 68 de pacienți din grupul alocat întreruperii tratamentului la care s-a reactivat boala, 65 de pacienți au terminat 12 săptămâni de tratament de salvare cu adalimumab, dintre care la 37 pacienți (56,9%) s-a obținut remisia (ASDAS $< 1,3$) după 12 săptămâni de reluare a tratamentului deschis.

Până în Săptămâna 68, pacienții cărora li s-a administrat tratament continuu cu adalimumab au avut o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic a semnelor și simptomelor nr-axSpA active comparativ cu pacienții alocați grupului de întrerupere a tratamentului în timpul perioadei dublu-orb a studiului (Tabelul 14).

Tabelul 14
Răspunsul privind eficacitatea în perioada placebo-controlată în Studiul II nr-axSpA

Răspuns în regimul dublu orb în Săptămâna 68	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a Remisie parțială	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c Boală inactivă	33,3 %	57,2 %***
Reactivare parțială ^d	64,1 %	40,8 %***

^a Evaluare conform Societății Internaționale de Spondiloartrită

^b Valoarea inițială este definită ca valoare inițială în perioada deschisă atunci când pacienții au boală activă.

^c Scorul de activitate a spondilitei anchilozante

^d Reactivarea parțială este definită ca ASDAS $\geq 1,3$, dar $< 2,1$ la 2 vizite consecutive.

***, ** Semnificativ statistic la $p < 0,001$ și respectiv $p < 0,01$, pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo.

Artrită psoriazică

În două studii clinice placebo-controlate, studiile APs I și II, efectuate la pacienți cu artrită psoriazică activă, forma moderată până la severă, s-a studiat administrarea a 40 mg adalimumab la fiecare două săptămâni. În studiul APs I, cu o durată de 24 săptămâni, au fost tratați 313 pacienți adulți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, iar dintre aceștia aproximativ 50 % utilizau metotrexat. În studiul APs II, cu o durată de 12 săptămâni, au fost tratați 100 pacienți care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul DMARD. La finalul ambelor studii, au fost înrolați 383 de pacienți în studiul extins deschis, în care li s-a administrat adalimumab 40 mg la 2 săptămâni.

Nu există date suficiente în ceea ce privește eficacitatea adalimumab la pacienții cu artrită psoriazică asemănătoare spondilitei ankilopoetice, datorită numărului mic de pacienți evaluați.

Tabelul 15
Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo-controlate privind artrita psoriazică (Procentul de pacienți)

Răspuns	Studiul APs I		Studiul APs II	
	Placebo N=162	Adalimumab N=151	Placebo N=49	Adalimumab N=51
ACR 20				
Săptămâna 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Săptămâna 24	15 %	57 %***	Nu este cazul	Nu este cazul
ACR 50				
Săptămâna 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Săptămâna 24	6 %	39 %*	Nu este cazul	Nu este cazul
ACR 70				
Săptămâna 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Săptămâna 24	1 %	23 %***	Nu este cazul	Nu este cazul

*** $p < 0,001$ pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo
* $p < 0,05$ pentru toate comparațiile între adalimumab și placebo

Răspunsurile ACR în studiul APs I au fost similare cu și fără tratament concomitent cu metotrexat. Răspunsurile ACR s-au menținut în studiul extins deschis până la 136 de săptămâni.

În studiile cu privire la artrita psoriazică au fost controlate modificările radiologice. S-au efectuat radiografii ale mâinii, încheieturilor mâinii și ale picioarelor în faza inițială și în săptămâna 24 în timpul perioadei dublu-orb atunci când pacienții utilizau adalimumab sau placebo și în săptămâna 48 atunci când toți pacienții erau în perioada deschisă cu adalimumab. A fost utilizat un Scor Sharp Total modificat (SSTm) care a inclus articulațiile interfalangiene distale (adică nu este identic cu SST utilizat pentru artrita reumatoidă).

Tratamentul cu adalimumab a redus rata progresiei modificărilor articulare periferice comparativ cu administrarea de placebo prin măsurarea schimbărilor de la faza inițială a scorului SSTm (media $\pm$ DS) $0,8 \pm 2,5$ la grupul ce a utilizat placebo (în săptămâna 24) comparativ cu $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) la grupul tratat cu adalimumab (în săptămâna 48).

Din pacienții tratați cu adalimumab care nu au avut evoluție favorabilă radiologică de la faza inițială până în săptămâna 48 ($n = 102$), 84 % au continuat să nu prezinte evoluție favorabilă radiologică pe parcursul a 144 săptămâni de tratament.

Pacienții tratați cu adalimumab au demonstrat o îmbunătățire a activității fizice semnificativă statistic în săptămâna 24, conform testelor HAQ și Chestionarului Short Form Health (SF 36) comparativ cu cei care au utilizat placebo. Îmbunătățirea activității fizice a continuat în timpul extensiei deschise până în săptămâna 136.

Psoriazis

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, la pacienții adulți cu plăci cronice de psoriazis ($\geq$ cu interesare a BSA (Aria de suprafață corporală) ≥ 10 % și Indicele de Severitate a Suprafețelor de Psoriazis (PASI) ≥ 12 sau ≥ 10) care erau candidați la un tratament sistemic sau fototerapie. 73 % din pacienții înrolați în studiile I și II cu privire la psoriazis au utilizat anterior tratament sistemic sau fototerapie. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate și la pacienți adulți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și concomitent psoriazis palmar și/sau plantar care erau candidați la un tratament sistemic într-un studiu clinic randomizat dublu-orb (studiul III referitor la psoriazis).

Studiul I (REVEAL) cu privire la psoriazis a evaluat 1212 pacienți pe parcursul a trei perioade de tratament. În timpul perioadei A, pacienții au utilizat placebo sau adalimumab în doza inițială de 80 mg urmată, după o săptămână de la doza inițială, de 40 mg la două săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, pacienții care au atins cel puțin un PASI75 (scorul PASI îmbunătățit cu cel puțin 75% față de valoarea inițială), au intrat în Perioada B și au utilizat deschis 40 mg adalimumab la două săptămâni. Pacienții care au menținut un răspuns $\geq$ PASI 75 în săptămâna 33 și au fost inițial randomizați cu tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizați în Perioada C să utilizeze 40 mg adalimumab la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu inițial PASI a fost de 18,9 și scorul inițial de Evaluarea Medicală Globală (PGA) a fost clasificat de la „moderat” (au fost incluși 53 % din subiecți), la „sever” (41 %) și la „foarte sever” (6 %).

Studiul II (CHAMPION) a comparat eficacitatea și siguranța utilizării adalimumab la 271 de pacienți față de utilizarea metotrexatului și placebo. Pacienții au utilizat placebo, o doză inițială de 7,5 mg metotrexat (MTX) și apoi doza a crescut până în săptămâna 12, până la doza maximă de 25 mg, sau o doză inițială de 80 mg adalimumab urmată de 40 mg la două săptămâni (la o săptămână după doza inițială) timp de 16

săptămâni. Nu sunt date disponibile privind comparația adalimumab și MTX peste 16 săptămâni de tratament. Pacienții care au utilizat MTX și care au atins un răspuns $\geq$ PASI 50 în săptămâna 8 și/sau 12 nu au utilizat doze suplimentare crescute. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu inițial PASI a fost de 19,7 și scorul inițial PGA a fost clasificat de la „ușor” (< 1 %), la „moderat” (48 %), la „sever” (46 %) și la „foarte sever” (6 %).

Pacienții care au participat în studiile de fază 2 și 3 pentru psoriazis au fost eligibili pentru înrolarea într-un studiu extins deschis în care adalimumab a fost administrat suplimentar pentru încă cel puțin 108 săptămâni.

În studiile I și II cu privire la psoriazis, criteriul final principal a fost procentul pacienților care au atins un răspuns PASI 75 de la inițiere până în săptămâna 16 (vezi tabelele 16 și 17).

Tabelul 16
Studiul I (REVEAL) Psoriazis Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Normal/minim	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procentul pacienților care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie		
^b $p < 0,001$, adalimumab versus placebo		

Tabelul 17
Studiul II (CHAMPION) Psoriazis Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: Normal/minim	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a $p < 0,001$ adalimumab comparativ cu placebo			
^b $p < 0,001$ adalimumab comparativ cu metotrexat			
^c $p < 0,001$, adalimumab comparativ cu placebo			
^d $p < 0,05$ adalimumab comparativ cu metotrexat			

În studiul I cu privire la psoriazis, 28 % din pacienții care au răspuns PASI 75 și au fost re-randomizați cu placebo în săptămâna 33 comparativ cu 5 % care au continuat adalimumab, $p < 0,001$, au fost calificați cu „pierderea răspunsului corespunzător” (scorul PASI după săptămâna 33 și în sau înainte de săptămâna 52 a avut ca rezultat un răspuns < PASI 50 față de valoarea inițială cu o creștere minimă de 6 puncte a scorului PASI față de săptămâna 33). 38 % (25/66) și 55% (36/66) din pacienții care au pierdut răspunsul corespunzător după re-randomizare cu placebo, care apoi au fost înrolați în studiul extensiv deschis, au avut răspuns PASI 75 după 12 și respectiv 24 săptămâni de re-tratament.

În studiul I cu privire la psoriazis, 233 pacienți care au prezentat un răspuns PASI 75 în săptămâna 16 și în

săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de 52 săptămâni și au continuat tratamentul cu adalimumab într-un studiu de tip extins, deschis. După o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni), PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți a fost 74,7 % și respectiv 59 %. Într-o analiză în care toți pacienții care au fost scoși din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută au fost considerați non-responsivi, PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți au fost 69,6 % și respectiv 55,7%, după o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 de pacienți care au răspuns la tratament în mod constant au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere și de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp median între recăderi (scădere a scorului inițial PGA la „moderat” sau chiar mai grav) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat rebound în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. 76,5 % (218/285) dintre pacienții care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA „ușor” sau „minim”, indiferent dacă simptomatologia a recidivat în timpul întreruperii tratamentului sau nu (69,1 % [123/178] dintre pacienții a căror simptomatologie a recidivat și respectiv 88,8 % [95/107] dintre pacienții a căror simptomatologie nu a recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). S-a observat un profil al siguranței similar în timpul perioadei de reluare a tratamentului cu cel din perioada de întrerupere a tratamentului.

A fost demonstrată prin DLQI (Indice Dermatologic privind Calitatea Vieții) o îmbunătățire semnificativă în săptămâna 16 față de faza inițială, comparativ cu placebo (studiul I și II) și cu MTX (studiul II). În studiul I, îmbunătățirea scorurilor componentelor fizice și mentale ale SF-36 a fost de asemenea semnificativă în comparație cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4 % (92/349) și 37,8% (132/349) dintre pacienții cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal datorită răspunsului PASI sub 50 %, au prezentat răspuns PASI 75 în săptămâna 12 și respectiv 24.

În studiul III cu privire la psoriazis (REACH) au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 72 pacienți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și psoriazis palmar și/sau plantar. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de 80 mg adalimumab, urmată de 40 mg la fiecare două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo pentru 16 săptămâni. În săptămâna 16, o proporție statistic semnificativ mai mare de pacienți care au utilizat adalimumab au obținut un răspuns PGA „fără leziuni” sau „cu leziuni minime” pentru mâini și/sau picioare comparativ cu pacienții care au utilizat placebo (30,6 %, respectiv 4,3 % [$p = 0,014$]).

În studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 de săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 18). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată ($BSA \geq 10\%$ (60 % dintre pacienți) și $BSA < 10\%$ și $\geq 5\%$ (40 % dintre pacienți)).

Tabelul 18
Studiul IV pentru psoriazis Rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 de săptămâni

Criteriul final de evaluare	Săptămâna 16 Controlat-placebo		Săptămâna 26 Controlat-placebo		Săptămâna 52 Deschis
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=109	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F normal/minim și îmbunătățire ≥ 2 unități (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Modificare procentuală a scorului NAPSI total (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab versus placebo					

În săptămâna 26, la pacienții tratați cu adalimumab s-au observat îmbunătățiri semnificative statistic comparativ cu placebo ale Indicelui Dermatologic privind calitatea vieții (DLQI).

Hidradenită supurativă

Eficacitatea și siguranța adalimumab au fost evaluate în studii randomizate, dublu-orb, comparativ cu placebo și într-un studiu deschis extins la pacienți adulți cu hidradenită supurativă (HS) moderată până la severă care au avut intoleranță, au avut o contraindicație sau nu au răspuns corespunzător după o perioadă de cel puțin 3 luni de tratament sistemic cu antibiotice. Pacienții din studiile HS-I și HS-II au avut Stadiul II sau III Hurley de boală cu cel puțin 3 abcese sau noduli inflamatori.

Studiul HS-I (PIONEER I) a evaluat 307 pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienții au primit placebo sau adalimumab la o doză inițială de 160 mg în săptămâna 0, 80 mg în săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu săptămâna 4 până în săptămâna 11. În timpul studiului nu a fost permisă utilizarea concomitentă de antibiotice. După 12 săptămâni de tratament, pacienții care au primit adalimumab în perioada A au fost re-randomizați în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (adalimumab 40 mg în fiecare săptămână, adalimumab 40 mg la două săptămâni sau placebo din săptămâna 12 până în săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnați să primească adalimumab 40 mg în fiecare săptămână, în perioada B.

Studiul HS-II (PIONEER II) a evaluat 326 de pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienții au primit placebo sau adalimumab la o doză inițială de 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu săptămâna 4 până la săptămâna 11. În timpul studiului, 19,3 % dintre pacienți au continuat tratamentul inițial cu antibiotice pe cale orală. După 12 săptămâni de tratament, pacienții care au primit adalimumab în perioada A au fost re-randomizați în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (adalimumab 40 mg în fiecare săptămână, adalimumab 40 mg la două săptămâni sau placebo din săptămâna 12 până în săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnați să primească placebo în Perioada B.

Pacienții participanți la studiile HS-I și HS-II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-un studiu deschis extins în care adalimumab 40 mg a fost administrat în fiecare săptămână. Expunerea medie la întreaga populație tratată cu adalimumab a fost de 762 zile. Pe parcursul celor 3 studii, pacienții au utilizat zilnic antiseptice topice pentru spălare.

Răspunsul clinic

Au fost evaluate reducerea leziunilor inflamatorii și prevenirea agravării abceselor și a drenajului fistulelor cu ajutorul Răspunsului Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC; reducere cu cel puțin 50% a numărului total de abcese și de noduli inflamatorii, cu nicio creștere a numărului de abcese și nicio creștere a numărului de drenaje ale fistulei față de valoarea inițială). Reducerea durerii cutanate cauzate de HS a fost evaluată cu ajutorul unei Scale de Evaluare Numerică la pacienții care au fost înrolați în studiu având un scor inițial de 3 sau mai mare, pe o scală de 11 puncte.

În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu adalimumab a atins HiSRC comparativ cu placebo. În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți din studiul HS-II a înregistrat o scădere semnificativă clinic a durerii cutanate cauzate de HS (vezi Tabelul 19). La pacienții tratați cu adalimumab s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

Tabelul 19
Rezultate privind eficacitatea la 12 săptămâni, studiile I și II pentru HS

	HS studiul I		HS studiul II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal
Răspuns Clinic în Hidradenita supurativă (HisCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N=163 45 (27,6 %)	N=163 96 (58,9%) ***
≥ 30 % reducere a durerii cutanate ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N=111 23 (20,7 %)	N=105 48 (45,7%) ***
* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab comparativ cu placebo				
^a Dintre toți pacienții randomizați.				
^b Dintre pacienții cu un scor inițial de evaluare a durerii cutanate cauzate de HS ≥ 3, pe Scala de Evaluare Numerică 0 – 10; 0 = fără durere cutanată, 10 = cea mai intensă durere cutanată care poate fi imaginată.				

Tratamentul cu adalimumab 40 mg în fiecare săptămână a redus semnificativ riscul de agravare a abceselor și drenajul fistulelor. În primele 12 săptămâni ale studiilor HS-I și HS-II, procente de aproximativ două ori mai mari de pacienți din grupul placebo au prezentat agravare a abceselor (23,0 % comparativ cu respectiv 11,4 %) și drenajul fistulelor (30,0 % comparativ cu respectiv 13,9 %), comparativ cu cei din grupul adalimumab.

În săptămâna 12 față de momentul inițial s-au demonstrat ameliorări mai importante comparativ cu placebo ale calității vieții legate de sănătatea dermatologică specifică, măsurată prin Indicele Dermatologic privind Calitatea Vieții (DLQI, studiile HS-I și HS-II), ale satisfacției globale a pacientului față de tratamentul medicamentos, măsurată prin Chestionarul de Satisfacție a pacientului – legat de medicamente (TSQM; studiile HS-I și HS-II), precum și ale sănătății fizice, măsurată prin scorul componentei fizice a SF-36 (studiul HS-I).

La pacienții cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg pe săptămână în săptămâna 12, rata HiSRC în săptămâna 36 a fost mai mare la pacienții care au continuat adalimumab săptămânal decât la pacienții la care frecvența dozei a fost redusă la o dată la două săptămâni sau la care tratamentul a fost întrerupt (vezi Tabelul 20).

Tabelul 20
Procentul pacienților^a care au atins HisCR^b în săptămânile 24 și 36 după schimbarea tratamentului de la adalimumab administrat săptămânal în săptămâna 12

	Placebo (întrerupere tratament) N = 73	Adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni N = 70	Adalimumab 40 mg săptămânal N = 70
Săptămâna 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Săptămâna 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
^a Pacienți cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg săptămânal după 12 săptămâni de tratament. ^b Pentru pacienții care au îndeplinit criteriile specifice protocolului pentru pierderea răspunsului sau absența oricărei ameliorări s-a solicitat ieșirea din studii și au fost numărați ca pacienți fără răspuns la tratament.			

În rândul pacienților care au răspuns cel puțin parțial în săptămâna 12 și care au primit tratament săptămânal continuu cu adalimumab, rata HisCR a fost de 68,3 % în săptămâna 48 și de 65,1 % în săptămâna 96. Tratamentele pe perioade mai lungi cu adalimumab 40 mg săptămânal timp de 96 de săptămâni nu au evidențiat noi aspecte legate de siguranță.

Printre pacienții al căror tratament cu adalimumab a fost întrerupt în săptămâna 12 în studiile HS-I și HS-II, la 12 săptămâni după reintroducerea adalimumabului 40 mg săptămânal, rata HisCR a revenit la niveluri similare cu cele observate înainte de întrerupere (56,0 %).

Boală Crohn

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate la peste 1500 pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Crohn (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii placebo-controlate, dublu-orb, randomizate. Au fost permise doze fixe concomitente de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare și 80% din pacienți au primit în continuare cel puțin unul dintre aceste medicamente.

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC <150) a fost evaluată în două studii, studiul BC I (CLASSIC I) și studiul BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizați 299 de pacienți fără antagoniști TNF; placebo în săptămâna 0 și 2, 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 și 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2. În studiul BC II, 325 de pacienți care nu au răspuns sau au avut intoleranță la infliximab au fost randomizați să primească ori 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 sau placebo în săptămâna 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studii și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menținerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854 pacienți au primit deschis 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în săptămâna 4 au fost stratificați și analizați separat de cei care nu au răspuns clinic în săptămâna 4. Scăderea treptată a dozelor administrate în cadrul tratamentului cu corticosteroizi a fost permisă după săptămâna 8.

Inducerea remisiunii și ratele răspunsului din studiile BC I și BC II sunt prezentate în Tabelul 21.

Tabelul 21
Inducerea remisiei clinice și răspunsul (Procentul pacienților)

	Studiul BC I Pacienți care nu au primit infliximab			Studiul BC II Pacienți care au primit anterior infliximab	
	Placebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Răspuns clinic (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Toate valorile p sunt comparații pereche ale rapoartelor adalimumab *versus* placebo

*p < 0,001

**p < 0.01

Rate de remisie asemănătoare s-au observat în săptămâna 8 la tratamentele de inițiere cu 160/80 mg și 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacții adverse.

În studiul BC III, în săptămâna 4, 58 % (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Din cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48 % au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 22. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniștii TNF.

În săptămâna 56, s-a observat o scădere semnificativă statistic a numărului de spitalizări cauzate de boală și a numărului de intervenții chirurgicale la grupul tratat cu adalimumab comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Tabelul 22
Menținerea remisiei clinice și răspunsul (Procentul pacienților)

	Placebo	40 mg adalimumab o dată la două săptămâni	40 mg adalimumab săptămânal
Săptămâna 26	N=170	N=172	N=157
Remisie clinică	17 %	40 %*	47 %*
Răspuns clinic (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienți cu remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Săptămâna 56	N=170	N=172	N=157
Remisie clinică	12 %	36 %*	41 %*
Răspuns clinic (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienți cu remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

*p < 0.001 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

**p < 0.02 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

^a Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienții care nu au răspuns în săptămâna 4, 43 % dintre pacienții care au primit în continuare adalimumab, au răspuns până în săptămâna 12, comparativ cu 30 % dintre pacienții care au primit în continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienți care nu au răspuns până în săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului până în săptămâna 12. Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct 4.2).

117 din 276 pacienți din studiul BC I și 272 din 777 de pacienți din studiile BC II și III au fost monitorizați pe o perioadă de 3 ani de tratament deschis cu adalimumab. 88 și respectiv 189 pacienți au continuat să fie în remisie clinică. La 102 și respectiv 233 de pacienți s-a menținut răspunsul clinic (CR-100).

Calitatea vieții

În studiile BC I și BC II, îmbunătățirea semnificativă statistic a indicelui total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale privind semnele inflamatorii specifice bolii (IBDQ) a fost atinsă în săptămâna 4 la pacienții randomizați cu adalimumab 80/40 mg și 160/80 mg, comparativ cu placebo și a fost semnalată, de asemenea, în studiul BC III, în săptămâna 26 și 56 la pacienții din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Colită ulcerativă

În studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, au fost evaluate siguranța și eficacitatea utilizării dozelor multiple de adalimumab la pacienți adulți cu colită ulcerativă acută forma moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3).

În studiul CU-I, 390 pacienții randomizați care nu au utilizat anterior tratament cu antagoniști TNF, li s-a administrat fie placebo în săptămâna 0 și 2, o doză adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de 80 mg în săptămâna 2, fie o doză adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2. După săptămâna 2, pacienții din ambele brațe cu adalimumab au utilizat 40 mg o dată la două săptămâni. Remisia clinică (definită ca scor Mayo ≤ 2 , cu niciun subscor > 1) a fost evaluată în săptămâna 8.

În studiul CU-II, 248 pacienți au utilizat adalimumab 160 mg în săptămâna 0, 80 mg în săptămâna 2 și, după aceea, 40 mg o dată la două săptămâni, și 246 pacienți au utilizat placebo. Rezultatele clinice pentru inițierea remisiei au fost evaluate în săptămâna 8 și pentru menținerea remisiei în săptămâna 52.

În studiul CU-I (18 % versus 9 % respectiv, $p=0,031$) și studiul CU-II (17 % versus 9 % respectiv, $p=0,019$), pacienții cărora li s-a administrat la inițiere adalimumab 160/80 mg au obținut remisie clinică versus placebo în săptămâna 8 într-un procent mai mare semnificativ statistic. În studiul CU-II, numărul pacienților care au utilizat tratament cu adalimumab 21/41 (51 %) și care erau în remisie în săptămâna 8, au fost în remisie și în săptămâna 52.

Rezultatele studiului UC-II pentru populația totală sunt prezentate în Tabelul 23.

Tabelul 23.
Răspuns, remisie și vindecarea mucoasei în studiul CU-II
(Procentul pacienților)

	Placebo	Adalimumab 40 mg la două săptămâni
Săptămâna 52	N=246	N=248
Răspuns clinic	18 %	30 %*
Remisie clinică	9 %	17 %*
Vindecarea mucoasei	15 %	25 %*
Remisie fără steroizi pentru $\geq$ 90 zile ^a	6 %	13 %*
	(N = 140)	(N = 150)
Săptămânile 8 și 52		
Răspuns susținut	12 %	24 %**
Remisie susținută	4 %	8 %*
Vindecarea mucoasei susținută	11 %	19 %*

Remisia clinică este scor Mayo ≤ 2 cu niciun subscor > 1 ;

Răspunsul clinic reprezintă scăderea scorului Mayo cu ≥ 3 puncte și ≥ 30 % față de valoarea inițială, plus scăderea subscorului de sângerare rectală [SSR] cu ≥ 1 sau o valoare absolută a SSR de 0 sau 1;

* $p < 0,05$ pentru adalimumab *versus* perechile de comparație placebo

** $p < 0,001$ pentru adalimumab *versus* perechile de comparație placebo

^a Pentru aceia care au utilizat inițial corticosteroizi

Dintre acei pacienți care în săptămâna 8 au avut un răspuns clinic, în săptămâna 52, 47 % au răspuns la tratament, 29 % au fost în remisie, 41 % au avut mucoasa intestinală vindecată și 20 % au fost în remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile.

În studiul CU-II, aproximativ 40 % dintre pacienți nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF infliximab. Eficacitatea adalimumab la acei pacienți a fost scăzută comparativ cu cea la pacienții care nu au utilizat anterior anti-TNF. Din numărul pacienților care nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF, 3 % a obținut remisia în săptămâna 52 în grupul care a utilizat placebo și 10 % în grupul tratat cu adalimumab.

Pacienții din studiile UC- I și UC-II au avut opțiunea să fie înrolați într-un studiu deschis extins pe termen lung (CU III). După 3 ani de tratament cu adalimumab, 75 % (301/402) au continuat să fie în remisie clinică conform scorului parțial Mayo.

Rata spitalizării

Pe perioada a 52 de săptămâni, în studiile CU-I și CU-II s-au observat rate scăzute ale spitalizării din orice cauze și legate de CU pentru brațul de pacienți tratați cu adalimumab comparativ cu brațul de pacienți tratați cu placebo. În grupul pacienților tratați cu adalimumab, numărul spitalizărilor din orice cauze a fost 0,18 pe an-pacient *comparativ cu* 0,26 pe an-pacient în grupul de pacienți tratați cu placebo și cifrele corespunzătoare pentru spitalizările legate de CU au fost de 0,12 pe an-pacient *comparativ cu* 0,22 pe an-pacient.

Calitatea vieții

În studiul CU-II, tratamentul cu adalimumab a avut ca rezultat îmbunătățirea scorului Chestionarului Bolilor Inflamatorii Intestinale (IBDQ).

Uveită

În două studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate (UV I și II) au fost evaluate siguranța și eficacitatea adalimumab la pacienți adulți cu panuveită posterioară, intermediară, non-infecțioasă, excluzându-se pacienții cu uveită anterioară izolată. Pacienții au primit placebo sau adalimumab cu o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. S-a acceptat administrarea concomitentă a unui imunosupresor non-biologic în doze fixe.

Studiul UV I a evaluat 217 pacienți cu uveită activă chiar dacă au primit tratament cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală în doză de 10 până la 60 mg/zi). Toți pacienții au primit la data înrolării în studiu o doză standardizată de prednison de 60 mg/zi la 2 săptămâni, urmată de un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în săptămâna 15.

Studiul UV II a evaluat 226 de pacienți cu uveită inactivă care au necesitat la momentul inițial tratament cronic cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală 10 până la 35 mg/zi) pentru controlul bolii. Pacienții au urmat ulterior un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în săptămâna 19.

În ambele studii, criteriul final principal privind eficacitatea a fost „timpul până la apariția eșecului la tratament”. Eșecul la tratament a fost definit ca fiind rezultatul mai multor elemente luând în considerare corioretinita inflamatorie și/sau leziunile vasculare inflamatorii retiniene, celularitatea camerei anterioare (CA), corpului vitros (CV) și acuitatea vizuală optimă corectată (AVCO).

Pacienții care au terminat Studiul UV I și UV II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-o extensie a unui studiu necontrolat pe termen lung cu o durată planificată inițial de 78 de săptămâni. Pacienților li s-a permis să continue utilizarea medicamentului de studiu după săptămâna 78 până când au putut avea acces la adalimumab.

Răspunsul clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi Tabelul 24). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumabului asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 2).

Tabelul 24
Timpul până la apariția eșecului la tratament în studiile UV I și UV II

Analiză tratament	N	Eșec N (%)	Timp median până la eșec (luni)	IR ^a	IC 95% pentru IR ^a	valoarea p ^b
timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în studiul UV I						
Analiză primară (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în studiul UV II						
Analiză primară (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

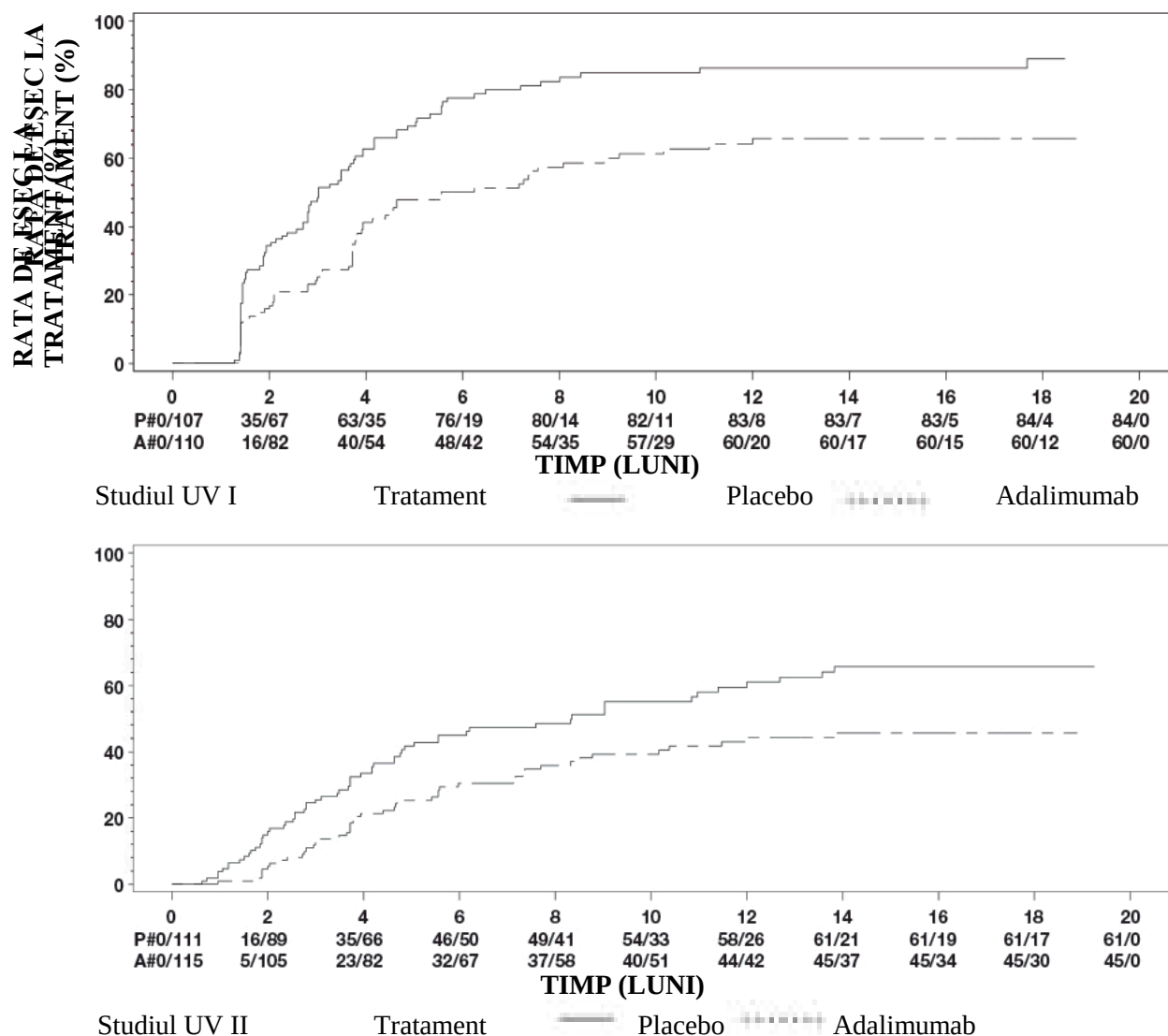
Notă: Eșecul la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I), sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

^a IR (indice de risc) pentru adalimumab, comparativ cu placebo, cu privire la reducerea proporțională a riscului, având ca factor tratamentul

^b Valoare *p* bilaterală din testul de tip log rank.

^c NE = nu pot fi estimate. Mai puțin de jumătate din subiecții cu risc au avut un eveniment.

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I) sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II)



Notă: P# = Placebo (Număr al evenimentelor/Număr la Risc); A# = Adalimumab (Număr al evenimentelor/Număr la Risc).

În studiul UV I s-au observat, pentru fiecare componentă a eșecului la tratament, diferențe semnificative statistic în favoarea adalimumab comparativ cu placebo. În studiul UV II, s-au observat diferențe semnificative statistic doar pentru acuitatea vizuală, dar celelalte componente au fost din punct de vedere numeric în favoarea adalimumab.

Din cei 424 de subiecți incluși în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a studiilor UV I și UV II, 60 de subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale de cataractă sau vitrectomiei) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74 %) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3 %) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii active, celularitatea CA $\leq 0,5 +$, CV $\leq 0,5 +$) utilizând concomitent corticosteroizi în doze $\leq 7,5$ mg pe zi iar 178 (66,2 %) au fost în stare de repaus fără utilizare de corticosteroizi. În săptămâna 78 AVCO a fost fie îmbunătățită, fie menținută (deteriorare <5 litere) la 88,6% din cazuri. Datele după Săptămâna 78 au fost în general în concordanță cu

aceste rezultate, dar numărul de subiecți înrolați a scăzut după această dată. În general, dintre pacienții care au întrerupt studiul, 18 % au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse și 8 % din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

Calitatea vieții

Rezultatele raportate de către pacienți cu privire la funcția vizuală au fost măsurate, în ambele studii clinice, folosindu-se chestionarul NEI VFQ-25. În studiul UV I, majoritatea subscorurilor au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric, cu diferențe medii semnificative statistic pentru acuitatea vizuală în general, durerea oculară, vederea de aproape, sănătatea mintală și scorul total și, în studiul UV II, pentru acuitatea vizuală în general și sănătatea mintală. În studiul UV I, efectele legate de acuitatea vizuală nu au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric pentru vederea cromatică și, în studiul UV II, pentru vederea cromatică, vedere periferică și vederea de aproape.

Imunogenitate

Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezența anticorpilor anti-adalimumab și apariția evenimentelor adverse.

Pacienții din Studiile I, II și III privind poliartrita reumatoidă au fost testați repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 și luna 12, în vederea depistării apariției anticorpilor față de adalimumab. În studiile pivot, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 5,5% (58/1053) dintre pacienți tratați cu adalimumab, față de 0,5% (2/370) cărora li se administra placebo. În cazul pacienților cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidența a fost de 12,4%, față de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

La pacienții cu boala Crohn, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 7/269 subiecți (2,6%), iar la pacienții cu colită ulcerativă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 19/487 subiecți (3,9%).

La pacienții adulți cu psoriazis, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 77/920 subiecți tratați cu adalimumab în monoterapie (8,4%).

La pacienții adulți cu placcarde psoriazice care au urmat tratament de lungă durată cu adalimumab administrat în monoterapie și care au participat la studiul privind întreruperea și reluarea tratamentului, incidența anticorpilor anti-adalimumab după reluarea tratamentului (11 din 482 subiecți, 2,3%) a fost similară cu incidența anticorpilor observată înainte de întreruperea tratamentului (11 din 590 subiecți, 1,9%).

La pacienții cu hidradenită supurativă moderată până la severă, anticorpi anti-adalimumab au fost identificați la 10/99 subiecți (10,1%) cărora li s-a administrat adalimumab.

La pacienții copii și adolescenți cu boală Crohn activă, forma moderată până la severă, incidența apariției anticorpilor anti-adalimumab la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3,3%.

La pacienții adulți cu uveită non-fecioasă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 4,8% (12/249) dintre pacienții cărora li s-a administrat adalimumab.

La pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă activă, forma moderată până la severă, rata de dezvoltare a anticorpilor anti-adalimumab la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3%.

Deoarece analiza imunogenității este specifică medicamentului, comparația ratelor apariției anticorpilor cu cele pentru celelalte medicamente nu este relevantă.

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJIp)

Siguranța și eficacitatea adalimumabului la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară activă sau în curs, care au avut o varietate de debut a AJI (cel mai frecvent poliartrită cu factor reumatoid negativ sau pozitiv și oligoartrită extinsă) au fost evaluate în două studii (AJIp I și II).

AJIp I

Au fost studiate siguranța și eficacitatea administrării adalimumabului într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, grup paralel la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludere deschisă (OL LI) pacienții au fost împărțiți în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) și grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienții din grupul fără tratament concomitent cu MTX, fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puțin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienții au primit doza nemodificată de medicamente AINS și/sau prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/zi sau maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, toți pacienții au primit adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg, la două săptămâni, timp de 16 săptămâni. Clasificarea pacienților în funcție de vârstă, doza minimă, mediană și maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 25.

Tabelul 25

Clasificarea pacienților în funcție de vârstă și doza de adalimumab primită în timpul fazei OL LI

Grup de vârstă	Număr de pacienți la faza inițială n (%)	Doză minimă, mediană și maximă
4-7 ani	31 (18,1)	10, 20 și 25 mg
8-12 ani	71 (41,5)	20, 25 și 40 mg
13-17 ani	69 (40,4)	25, 40 și 40 mg

Pacienții care au avut răspuns ACR 30 pediatric în săptămâna 16 au îndeplinit condițiile să fie randomizați în faza dublu orb (DO) și au primit fie adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg fie placebo, o dată la două săptămâni timp de 32 de săptămâni suplimentare, sau până la reactivarea bolii. Criteriile care definesc reactivarea bolii sunt înrăutățirea cu $\geq 30\%$ de la faza inițială a ≥ 3 din 6 criterii principale ale scorului ACR pediatric, ≥ 2 articulații active și o îmbunătățire cu $> 30\%$ a cel mult 1 din cele 6 criterii. După 32 de săptămâni sau după reactivarea bolii, pacienții au îndeplinit condițiile să fie înrolați în faza deschisă prelungită.

Tabelul 26

Răspuns ACR 30 pediatric în studiul AJI forma poliarticulară

Stadiu	MTX		Fără MTX	
Fază				
OL-LI 16 săptămâni				
Răspuns ACR 30 pediatric (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Rezultatele eficacității				
Dublu-orb 32 de	Adalimumab/MTX	Placebo/MTX	Adalimumab	Placebo

săptămâni	(N = 38)	(N = 37)	(N = 30)	(N = 28)
Reactivarea bolii la sfârșitul celor 32 de săptămâni ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Timp median până la reactivarea bolii	> 32 de săptămâni	20 de săptămâni	> 32 de săptămâni	14 săptămâni

^a Răspuns ACR 30/50/70 pediatric în săptămâna 48 semnificativ mai mare față de cel al pacienților din grupul placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Printre pacienții care au răspuns în săptămâna 16 (n=144), răspunsul ACR 30/50/70/90 pediatric s-a menținut până la șase ani, în faza deschisă, la pacienții care au primit adalimumab pe parcursul studiului. În total 19 subiecți, dintre care 11 din grupul de vârstă între 4 și 12 ani la momentul inițierii și 8 din grupul de vârstă între 13 și 17 ani la momentul inițierii, au primit tratament timp de 6 ani sau mai mult.

În general, răspunsurile au fost mai bune și doar la câțiva pacienți au apărut anticorpii atunci când au utilizat tratament asociat adalimumab cu MTX, în comparație cu adalimumab în monoterapie. Luând în considerare aceste rezultate, se recomandă utilizarea adalimumabului în asociere cu MTX și utilizarea adalimumabului în monoterapie la pacienții pentru care utilizarea MTX nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

AIJp II

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric deschis la 32 de copii (cu vârsta între 2 și 4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea < 15 kg) cu AJI forma poliarticulară activă moderată până la severă. Pacienților li s-a administrat adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maxim 20 mg la două săptămâni ca doză unică, injecție subcutanată timp de cel puțin 24 săptămâni. În timpul studiului, majoritatea pacienților a utilizat concomitent metotrexat, și s-a raportat că mai puțini au utilizat corticosteroizi sau AINS.

În săptămâna 12 și săptămâna 24, răspunsul PedACR 30 a fost 93,5 % și respectiv 90 %, utilizând datele observate. Procentul pacienților cu PedACR 50/70/90 în săptămâna 12 și săptămâna 24 a fost 90,3 %/61,3 %/38,7 % și respectiv 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Printre cei care au răspuns (ACR pediatric 30) în săptămâna 24 (n = 27 din 30 de pacienți), în faza extinsă deschisă, la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab în toată această perioadă de timp, răspunsurile ACR 30 pediatric s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 de pacienți au fost tratați timp de 60 săptămâni sau mai mult.

Artrită asociată entezitei

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienți copii (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderată. Pacienții au fost randomizați să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada dublu-orb a fost urmată de o perioadă deschisă (OL) timp în care pacienții au utilizat adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni, timp de încă 192 de săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a fost cât s-a modificat procentual de la Faza inițială până în săptămâna 12 în ceea ce privește numărul articulațiilor active cu artrită (edem nu din cauza deformării sau a articulațiilor care au pierdut mobilitatea plus și/sau sensibilitate) care a fost realizat cu o scădere medie de -62,6 % (modificare mediană procentuală -88,9 %) la grupul care a utilizat adalimumab comparativ cu -11,6 % (modificare

mediană procentuală -50 %) la pacienții care au primit placebo. Îmbunătățirea în ceea ce privește numărul de articulații active cu artrită s-a menținut pe întreaga perioadă deschisă până în săptămâna 156 pentru 26 din 31 pacienți (84%) din grupul adalimumab care au rămas în studiu. Deși nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienților au demonstrat o îmbunătățire clinică a criteriilor finale secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulații atribuite (NAA), numărul articulațiilor umflate (NAU), răspuns PedACR50 și răspuns PedACR 70.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Eficacitatea adalimumab a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu 114 pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, cu psoriazis în plăci cronic, sever (definit printr-un scor de evaluare globală a medicului (PGA) ≥ 4 sau > 20 % interesare a suprafeței corporale (SC) sau > 10 % interesare SC cu leziuni foarte groase, sau PASI ≥ 20 , sau PASI ≥ 10 cu interesare facială, genitală sau palmară/plantară relevantă clinic) care nu au răspuns corespunzător la tratament topic și helioterapie sau fototerapie.

Pacienților li s-a administrat adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 40 mg), 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 20 mg), sau metotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg săptămânal (până la 25 mg). În săptămâna 16, mai mulți pacienți randomizați la adalimumab 0,8 mg/kg au avut răspuns pozitiv de eficacitate (de exemplu PASI 75) decât cei randomizați la 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni sau metotrexat.

Tabelul 27

Rezultate privind eficacitatea la 16 săptămâni pentru psoriazis în plăci la copii și adolescenți	MTX ^a N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg la două săptămâni N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Normal/minim ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = metotrexat ^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg comparativ cu MTX ^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg comparativ cu MTX		

Pacienții care au obținut PASI75 și PGA normal sau minim au întrerupt tratamentul timp de până la 36 săptămâni și au fost monitorizați pentru pierderea controlului asupra bolii (adică o agravare a PGA cu cel puțin 2 unități). Pacienții au primit apoi tratament cu adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni pentru încă 16 săptămâni și ratele de răspuns observate în timpul reluării tratamentului au fost similare cu cele din perioada dublu-orb anterioară: răspuns PASI 75 de 78,9 % (15 din 19 subiecți) și PGA normal sau minim de 52,6 % (10 din 19 subiecți).

În perioada deschisă a studiului, răspunsurile PASI 75 și PGA normal sau minim au fost menținute timp de până la încă 52 săptămâni fără noi semnale privind siguranța.

Hidradenita supurativă la adolescenți

Nu s-au desfășurat studii clinice cu adalimumab la pacienți adolescenți cu HS. Eficacitatea adalimumab pentru tratamentul pacienților adolescenți cu HS este preconizată pe baza unei relații de eficacitate și expunere demonstrată la pacienții adulți cu HS și pe probabilitatea ca evoluția bolii, fiziopatologia și efectele medicamentelor să fie substanțial asemănătoare cu cele observate la adulți, la aceleași niveluri de expunere. Siguranța dozei recomandate de adalimumab la populația de adolescenți cu HS se bazează pe profilul de siguranță al adalimumabului observat la pacienții adulți, adolescenți și copii, la doze similare

sau cu administrare mai frecventă (vezi pct. 5.2).

Boala Crohn la copii și adolescenți

Adalimumabul a fost evaluat într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului de inducție și de întreținere cu doze în funcție de greutatea corporală (< 40 kg sau ≥ 40 kg) la 192 de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn (BC) moderată până la severă, definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor > 30. Era necesar ca pacienții să nu fi răspuns la tratamentul convențional (inclusiv un corticosteroid și/sau un imunomodulator) pentru BC. De asemenea, pacienții puteau să fi prezentat anterior pierdere a răspunsului sau să aibă intoleranță la infliximab.

La toți pacienții s-a administrat tratament de inducție, în regim deschis, cu o doză în funcție de greutatea lor corporală inițială: 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 pentru pacienții ≥ 40 kg și 80 mg și 40 mg, respectiv, pentru pacienții < 40 kg.

În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în funcție de greutatea corporală la timpul respectiv, să le fie administrată fie doza redusă, fie doza standard de întreținere, după cum este prezentat în Tabelul 28.

Tabelul 28 Tratament de întreținere

Greutateapacientului	Doză redusă	Dozăstandard
< 40 kg	10 mg la două săptămâni	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	20 mg la două săptămâni	40 mg la două săptămâni

Rezultatele eficacității

Criteriul principal final de evaluare a fost remisia clinică în săptămâna 26, definită ca scorul IABC ≤ 10.

Remisia clinică și răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC cu cel puțin 15 puncte față de valoarea inițială) sunt prezentate în Tabelul 29. Rata de întrerupere a terapiei cu corticosteroizi sau medicamente imunomodulatoare este prezentată în Tabelul 30.

Tabelul 29 Studiul BC la copii și adolescenți Remisie clinică și Răspuns IABC			
	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni N = 93	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni N = 95	Valoarea p*
Săptămâna 26			
Remisie clinică	38,7 %	28,4 %	0,075
Răspuns clinic	59,1 %	48,4 %	0,073
Săptămâna 52			
Remisie clinică	33,3 %	23,2 %	0,100
Răspuns clinic	41,9 %	28,4 %	0,038
* valoare p pentru doza standard de comparație versus doza redusă.			

Tabelul 30 Studiul BC la copii și adolescenți Întreruperea terapiei cu corticosteroizi sau medicamente imunomodulatoare și remisia fistulei			
	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni	valoarea P¹
Întreruperea terapiei cu corticosteroizi	N= 33	N=38	
Săptămâna 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Săptămâna 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Întreruperea terapiei cu imunomodulatoare²	N=60	N=57	
Săptămâna 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistulei³	N=15	N=21	
Săptămâna 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Săptămâna 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ valoare p de comparație pentru doza standard versus doza redusă.

² Tratamentul cu medicamente imunosupresoare a putut fi întrerupt numai în sau după săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului, dacă pacientul a întrunit criteriul de răspuns clinic.

³ Definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul inițial la cel puțin 2 vizite consecutive post-inițiale

Creșteri semnificative statistic (ameliorare) față de valorile inițiale în săptămâna 26 și 52 în ceea ce privește Indicele de Masă Corporală și viteza de creștere în înălțime au fost observate la ambele grupuri de tratament.

De asemenea, în ambele grupuri de tratament au fost observate ameliorări statistice și clinice semnificative față de valorile inițiale pentru parametri de calitate a vieții (inclusiv IMPACT III).

O sută de pacienți (n= 100) din studiul BC la copii și adolescenți au continuat într-un studiu deschis de extensie pe termen lung. După 5 ani de tratament cu adalimumab, 74,0 % (37/50) din cei 50 pacienți rămași în studiu au continuat să fie în remisiune clinică și 92,0 % (46/50) din pacienți au continuat să aibă un răspuns clinic conform IABC.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, la 93 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu colită ulcerativă moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3 puncte, confirmat prin endoscopie citită central), care nu au avut un răspuns adecvat sau care aveau intoleranță la tratamentul convențional. Aproximativ 16% dintre pacienții din studiu nu au răspuns la tratamentul anti-TNF anterior. Pacienților cărora li s-au administrat corticosteroizi la înscriere li s-a permis să reducă tratamentul cu corticosteroizi după Săptămâna 4.

În perioada de inducție a studiului, 77 de pacienți au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a li se administra tratament cu adalimumab în regim dublu-orb la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2; sau o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și doză de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2. La ambele grupuri s-a administrat doza de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6. După o modificare a protocolului studiului, la ceilalți 16 pacienți care s-au înscris în perioada de inducție s-a administrat tratament în regim deschis cu adalimumab la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg

(maximum 80 mg) în Săptămâna 2.

În săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform scorului parțial Mayo (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥ 2 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a li se administra tratament de întreținere, în regim dublu-orb cu adalimumab la o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână sau o doză de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni. Înainte de modificarea protocolului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform PMS au fost randomizați pentru a li se administra placebo, dar nu au fost incluși în analiza de confirmare a eficacității.

Reactivarea bolii a fost definită ca o creștere a PMS de cel puțin 3 puncte (la pacienții cu PMS de 0 până la 2 în Săptămâna 8), de cel puțin 2 puncte (la pacienții cu PMS de 3 până la 4 în Săptămâna 8) sau de cel puțin 1 punct (la pacienții cu PMS de 5 până la 6 în Săptămâna 8).

Pacienții care au îndeplinit criteriile pentru reactivarea bolii în sau după Săptămâna 12 au fost randomizați pentru a li se administra o doză de re-inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) sau o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) și au continuat să utilizeze ulterior doza de întreținere respectivă.

Rezultatele privind eficacitatea

Criteriile finale principale de evaluare a studiului au fost remisia clinică conform PMS (definită ca PMS ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 8 și remisia clinică conform FMS (scorul complet Mayo) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform PMS în Săptămâna 8.

Ratele de remisie clinică conform PMS în Săptămâna 8 pentru pacienții din fiecare grup cu doză de inducție de adalimumab în regim dublu-orb sunt prezentate în Tabelul 31.

Tabelul 31: Remisia clinică conform PMS la 8 săptămâni

	Adalimumab^a Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N=30	Adalimumab^{b, c} Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 N=47
Remisie clinică	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^c Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6 Nota 2: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriul final de evaluare		

În Săptămâna 52, remisia clinică conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, răspunsul clinic conform FMS (definit ca o scădere a scorului Mayo ≥ 3 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, vindecarea mucoasei conform FMS (definită

ca un scor endoscopic Mayo ≤ 1) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, remisia clinică conform FMS la pacienții în remisie în Săptămâna 8 și proporția subiecților în remisie fără corticosteroizi conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8 au fost evaluate la pacienții care au primit doze de întreținere de adalimumab în regim dublu-orb de maximum 40 mg la două săptămâni (0,6 mg/kg) și de maximum 40 mg în fiecare săptămână (0,6 mg/kg) (Tabelul 32).

Tabelul 32: Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni

	Adalimumab^a Maximum 40 mg la două săptămâni N=31	Adalimumab^b Maximum 40 mg în fiecare săptămână N=31
Remisie clinică la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Răspuns clinic la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Vindecarea mucoasei la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisie clinică la pacienții în remisie conform PMS în Săptămâna 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisie fără corticosteroizi la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8 ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână ^c La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial Notă: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52		

Criteriile de evaluare exploratorie suplimentare privind eficacitatea au inclus răspunsul clinic conform Indexului de activitate al colitei ulcerative la copii și adolescenți (PUCAI) (definit ca o scădere a PUCAI ≥ 20 de puncte față de valoarea inițială) și remisia clinică conform PUCAI (definită ca PUCAI < 10) în Săptămâna 8 și Săptămâna 52 (Tabelul 33).

Tabelul 33: Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI

	Săptămâna 8	
	Adalimumab^a Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N=30	Adalimumab^{b,c} Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 N=47
Remisie clinică conform PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Răspuns clinic conform PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Săptămâna 52	
	Adalimumab^d Maximum 40 mg la două săptămâni	Adalimumab^e Maximum 40 mg în fiecare săptămână

	N=31	N=31
Remisie clinică conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Răspuns clinic conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și adalimumab 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și adalimumab 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^c Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și doza de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână Nota 1: la ambele grupuri cu doză de inducție s-a administrat doza de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6 Nota 2: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriile finale de evaluare Nota 3: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a li se administra tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52		

Dintre pacienții tratați cu adalimumab la care s-a administrat tratament de re-inducție în timpul perioadei de întreținere, 2/6 (33%) au obținut un răspuns clinic conform FMS în Săptămâna 52.

Calitatea vieții

S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPACT III și pentru scorurile WPAI (Scăderea productivității muncii și limitarea activităților) la grupurile tratate cu adalimumab.

S-au observat creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale vitezei de creștere în înălțime la grupurile tratate cu adalimumab și creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale indicelui de masă corporală la subiecții cărora li s-a administrat o doză mare de întreținere de maximum 40 mg (0,6 mg/kg) în fiecare săptămână.

Uveită la copii

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu AJI asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă activă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. Pacienților li s-a administrat fie placebo, fie adalimumab 20 mg (dacă aveau < 30 kg) sau adalimumab 40 mg (dacă aveau ≥ 30 kg) la două săptămâni asociat cu doza lor inițială de metotrexat.

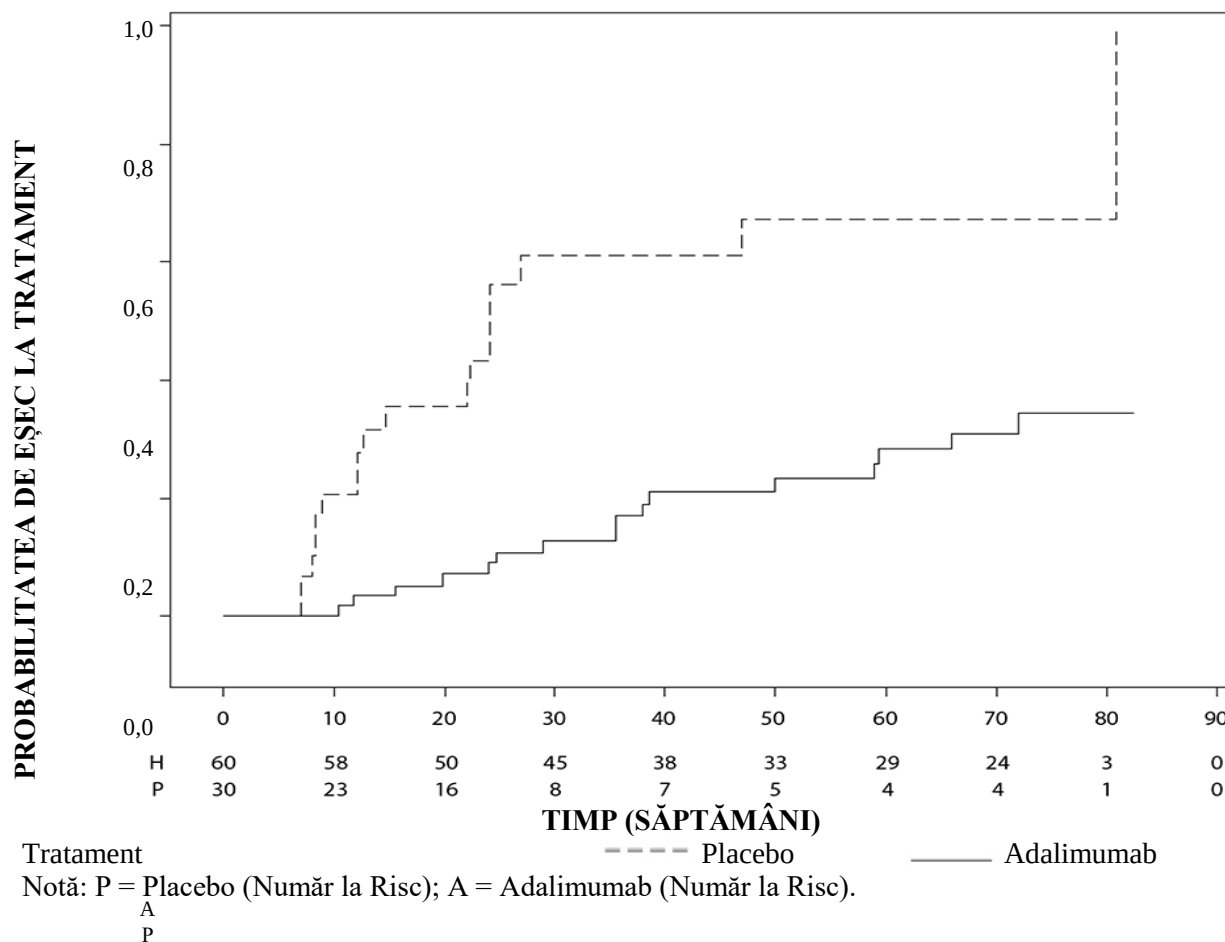
Criteriul final principal de evaluare a fost „timpul până la apariția eșecului la tratament”. Criteriile care au caracterizat eșecul la tratament au fost agravarea sau non-ameliorarea susținută a inflamației oculare, ameliorarea parțială cu dezvoltarea comorbidităților oculare susținute sau agravarea comorbidităților oculare, utilizarea neautorizată a medicamentelor concomitente și oprirea tratamentului pe o perioadă lungă de timp.

Răspuns clinic

Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament comparativ cu placebo

(vezi figura 3, $p < 0,0001$ din testul de tip log rank). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții tratați cu placebo, în timp ce la subiecții tratați cu adalimumab, timpul median până la apariția eșecului la tratament nu a putut fi estimat deoarece mai puțin de jumătate dintre acești subiecți au prezentat eșec de tratament. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75 % față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc ($RR = 0,25$ [Î 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în studiul privind uveita la copii și adolescenți



5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbția și distribuția adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64 %. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 și 10 mg/kg, concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~ 40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră, volumul de distribuție (V_{ss}) a variat între 5 și 6 litri, iar timpul de înjumătățire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentrațiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulți pacienți cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96 % din concentrațiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă (PR), media concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de

aproximativ 5 µg/ml (fără administrarea concomitentă de metotrexat) și respectiv de 8 până la 9 µg/ml (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentrațiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporțional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 și 80 mg la două săptămâni și săptămânal.

După administrarea subcutanată a 24 mg/m² (doza maximă de 40 mg) la două săptămâni la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJI) care aveau vârsta între 4 și 17 ani, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru (valori măsurate din săptămâna 20 până în săptămâna 48), a fost de $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (CV 102 %) în cazul în care s-a utilizat adalimumab fără metotrexat, și de $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (CV 47,7 %) în cazul utilizării concomitente a metotrexatului.

La pacienții cu AJI forma poliarticulară care aveau vârsta între 2 până la 4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea < 15 kg doza de adalimumab 24 mg/m², concentrațiile plasmatice medii la starea de echilibru a adalimumabului au fost de $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101 % CV) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat și de $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2 % CV) în cazul în care s-a utilizat concomitent metotrexat.

După administrarea a 24 mg/m² (maxim 40 mg) subcutanat o dată la două săptămâni la pacienții cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, concentrațiile serice medii la starea de echilibru ale adalimumabului (valori măsurate în săptămâna 24) au fost de $8,8 \pm 6,6$ µg/ml atunci când adalimumab s-a administrat fără metotrexat și de $11,8 \pm 4,3$ µg/ml atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

După administrarea a 40 mg adalimumab la două săptămâni la pacienți adulți cu spondiloartrită axială fără dovadă radiologică, concentrațiile serice medii la starea de echilibru ($\pm$ DS) în Săptămâna 68 au fost $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

La pacienții adulți cu psoriazis, media la starea de echilibru a concentrației minime a fost de 5 µg/ml în timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni în monoterapie.

După administrarea subcutanată a 0,8 mg/kg (maxim 40 mg) o dată la două săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic, media $\pm$ DS la starea de echilibru a concentrației minime de adalimumab a fost de aproximativ $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79 % CV).

Pacienții adulți cu hidradenită supurativă care au primit o doză de 160 mg adalimumab în săptămâna 0 urmată de 80 mg în săptămâna 2 au atins concentrații serice ale adalimumab de aproximativ 7 µg/ml până la 8 µg/ml în săptămâna 2 și săptămâna 4. În timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg săptămânal, media la starea de echilibru a concentrației minime din săptămâna 12 până în săptămâna 36 a fost de aproximativ 8 µg/ml până la 10 µg/ml.

Expunerea la adalimumab a pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți copii în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). La pacienții adolescenți cu HS doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. Deoarece expunerea la adalimumab poate fi influențată de greutate, adolescenții care au greutate mai mare și care nu au un răspuns corespunzător pot să beneficieze de doza recomandată la adulți de 40 mg săptămânal.

La pacienții cu boala Crohn, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 µg/ml de inițiere la doza de încărcare adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg în săptămâna 2. La pacienții cu boala Crohn, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 µg/ml de inițiere la doza de încărcare adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2. S-a observat la pacienții cu boală Crohn care au primit o doză de întreținere adalimumab 40 mg la două săptămâni, o

medie a concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 µg/ml.

La pacienții copii și adolescenți cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducție de tip deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în săptămânile 0 și respectiv 2, în funcție de greutatea corporală cu limita de 40 kg. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în grupuri de tratament de întreținere în funcție de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg la două săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media ($\pm$ DS) concentrațiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost $15,7 \pm 6,6$ µg/ml pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) și $10,6 \pm 6,1$ µg/ml pentru pacienții < 40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienții care au menținut tratamentul randomizat, media ($\pm$ DS) concentrațiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost $9,5 \pm 5,6$ µg/ml pentru grupul cu doză standard și $3,5 \pm 2,2$ µg/ml pentru grupul cu doză redusă. Concentrațiile medii minime au fost menținute la pacienții care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienții care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, concentrațiile serice medii ($\pm$ DS) ale adalimumab în săptămâna 52 au fost de $15,3 \pm 11,4$ g/mL (40/20 mg, săptămânal) și de $6,7 \pm 3,5$ g/mL (20/10 mg, săptămânal).

În timpul perioadei de inițiere a tratamentului, la pacienții cu colită ulcerativă, o doză de încărcare adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2 a determinat concentrații plasmatice minime ale adalimumab de aproximativ 12 µg/ml. La pacienții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat o doză de întreținere adalimumab 40 mg la două săptămâni, s-au observat concentrații minime medii la starea de echilibru de aproximativ 8 µg/ml.

După administrarea subcutanată a unei doze în funcție de greutatea corporală de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni la copii și adolescenți cu colită ulcerativă, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, a fost de $5,01 \pm 3,28$ µg/ml în Săptămâna 52. Pentru pacienții cărora li s-a administrat o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, ($\pm$ SD) a fost de $15,7 \pm 5,60$ µg/ml în Săptămâna 52.

La pacienții adulți cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg la două săptămâni în săptămâna 1, a avut ca rezultat concentrații medii la starea de echilibru de aproximativ până la 10 µg/ml.

Expunerea la adalimumab a pacienților copii și adolescenți cu uveită a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți pediatrici în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în cazul utilizării unei doze de încărcare la copii cu vârsta < 6 ani. Datele anticipate privind expunerile indică faptul că, în absența metotrexatului, doza de încărcare poate duce la o creștere inițială a expunerii sistemice.

Modelarea și simularea farmacocinetică și farmacocinetică /farmacodinamică a populației au anticipat expunerea și eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienții tratați cu 80 mg la două săptămâni atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg în fiecare săptămână (inclusiv pacienți adulți cu PR, HS, CU, BC sau Ps, și pacienți copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg cu BC și CU).

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

Pe baza datelor din studiile clinice efectuate la pacienții cu AJI (AJIp și AAE), s-a stabilit o relație expunere-răspuns între concentrațiile plasmatice și răspunsul ACR 50 pediatric. Concentrația plasmatică aparentă a adalimumab care determină jumătate din probabilitate maximă de răspuns ACR 50 pediatric (EC50) a fost de 3 µg/ml (ÎI 95%: 1-6 µg/ml).

Relația expunere-răspuns între concentrația de adalimumab și eficacitate la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic sever a fost stabilită pentru PASI 75 și respectiv PGA normal sau minim. PASI 75 și PGA normal sau minim au crescut cu creșterea concentrației de adalimumab, ambele cu o EC50 aparentă similară de aproximativ 4,5 µg/ml (ÎI 95% 0,4-47,6 și respectiv 1,9-10,5).

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 de pacienți cu PR au dezvăluit o tendință către un clearance aparent mai mare al adalimumabului odată cu creșterea greutatei corporale. După ajustarea dozei în funcție de diferențele de greutate, sexul și vârsta au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentrațiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienții cu AAA măsurabili.

Insuficiență hepatică sau renală

Adalimumabul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doză unică, după doze repetate și genotoxicitatea.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluției perinatale a fost efectuat la maimuțe cynomolgus cu doze de 0, 30 și 100 mg/kg (9-17 maimuțe/grup) și nu a evidențiat leziuni ale fetoilor datorate administrării de adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate și nici o evaluare standard a fertilității și a toxicității postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucișată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor și din cauza prezenței unor anticorpi neutralizanți la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic
Acetat de sodiu trihidrat
Glicină
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută sau stiloul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Seringa preumplută Yuflyma sau stiloul preumplut poate fi depozitat la temperaturi de până la maxim

25 °C pentru o perioadă de până la 31 de zile. Seringa preumplută sau stiloul preumplut trebuie să fie ferit de lumină și aruncat dacă nu este utilizat în perioada de 31 de zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție injectabilă într-o seringă preumplută (sticlă de tip I) cu piston opritor (cauciuc bromobutilic) și un ac cu un suport de ac (elastomer termoplastic).

Pachete de:

- 1 seringă preumplută (0,4 ml soluție sterilă) cu 2 tampoane alcool.
- 2 seringi preumplute (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.
- 4 seringi preumplute (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.
- 6 seringi preumplute (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

Seringa este confecționată din sticlă de tip I cu piston opritor (cauciuc bromobutilic) și un ac cu un suport de ac (elastomer termoplastic).

Pachete de:

- 1 seringă preumplută cu apărătoare pentru ac (0,4 ml soluție sterilă) cu 2 tampoane alcool.
- 2 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.
- 4 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.
- 6 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Soluție injectabilă în stilou preumplut pentru administrare la pacienți, care conține o seringă preumplută. Seringa din interiorul stiloului este confecționată din sticlă de tip 1 cu piston opritor (cauciuc bromobutilic) și un ac cu suport pentru ac (elastomer termoplastic).

Pachete de:

- 1 stilou preumplut (0,4 ml soluție sterilă) cu 2 tampoane alcool.
- 2 stilouri preumplute (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.
- 4 stilouri preumplute (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.
- 6 stilouri preumplute (0,4 ml soluție sterilă), fiecare cu câte 1 tampon alcool.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungaria

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/20/1513/001
EU/1/20/1513/002
EU/1/20/1513/003
EU/1/20/1513/004

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

EU/1/20/1513/005
EU/1/20/1513/006
EU/1/20/1513/007
EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

EU/1/20/1513/009
EU/1/20/1513/010
EU/1/20/1513/011
EU/1/20/1513/012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută doză unică de 0,8 ml conține adalimumab 80 mg.

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Fiecare stilou injector preumplut doză unică de 0,8 ml conține adalimumab 80 mg.

Adalimumab este un anticorp monoclonal uman recombinant produs în celulele ovariene de hamster chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la brun deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Yuflyma în asociere cu metotrexat, este indicat pentru:

- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală, inclusiv metotrexat, este inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe și progresive, la pacienții adulți netratați anterior cu metotrexat.

Yuflyma poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat.

S-a demonstrat că adalimumabul reduce rata progresiei distrucției articulare evidențiată radiologic și ameliorează funcționalitatea articulară, atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Psoriazis

Yuflyma este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Hidradenită supurativă (HS)

Yuflyma este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă, la adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani, care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional pentru HS (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Boală Crohn

Yuflyma este indicat în tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la pacienții adulți care nu au răspuns la un tratament corespunzător și complet cu medicamente corticosteroidiene și/sau imunosupresoare; sau la pacienții care au intoleranță la acest tratament sau cărora le este contraindicat din motive medicale.

Boală Crohn la copii și adolescenți

Yuflyma este indicat pentru tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la copii (de la vârsta de 6 ani) atunci când nu au răspuns la tratamentul convențional, inclusiv la tratamentul nutrițional inițial și la medicamente corticosteroidiene și/sau imunosupresoare, sau la pacienții care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Colită ulcerativă

Yuflyma este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional, inclusiv la corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA) sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Yuflyma este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienți copii și adolescenți (de la vârsta de 6 ani) care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale.

Uveită

Yuflyma este indicat pentru tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi, la pacienții care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

Copii și adolescenți cu uveită

Yuflyma este indicat pentru tratamentul uveitei anterioare non-infecțioase cronice la copii cu vârsta începând de la 2 ani, care nu au avut un răspuns adecvat sau au intoleranță la tratamentul convențional, sau pentru care tratamentul convențional este inadecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Yuflyma trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Yuflyma. Înainte de inițierea tratamentului cu Yuflyma, medicii oftalmologi sunt sfătuiți să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experiență în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienții tratați cu Yuflyma trebuie să primească Cardul de reamintire pentru pacient.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienții pot să-și autoadministreze Yuflyma dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități.

În timpul tratamentului cu Yuflyma, alte tratamente administrate concomitent (de exemplu, corticosteroizi

și/sau medicamente imunomodulatoare) trebuie optimizate.

Doze

Poliartrită reumatoidă

Doza recomandată de Yuflyma pentru pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată. Tratamentul cu metotrexat trebuie continuat pe durata tratamentului cu Yuflyma.

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Yuflyma. În ceea ce privește asocierea cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, în afară de metotrexat, vezi pct.4.4 și 5.1.

Atunci când este utilizat în monoterapie, unii pacienți care prezintă o diminuare a răspunsului la Yuflyma 40 mg la două săptămâni, pot beneficia de creșterea dozei de adalimumab la 40 mg, o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Psoriazis

Doza de Yuflyma recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială. Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și/sau stilou injector (pen) preumplut este disponibilă pentru doza de întreținere.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut un răspuns adecvat la utilizarea Yuflyma 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu 40 mg administrat săptămânal sau 80 mg la două săptămâni trebuie reevaluate atent în cazul unui pacient care nu răspunde adecvat după creșterea frecvenței dozei (vezi pct.5.1). Dacă se obține un răspuns adecvat la doza de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, doza poate fi scăzută ulterior la 40 mg la două săptămâni.

Hidradenită supurativă

Doza recomandată de Yuflyma pacienții adulți cu hidradenită supurativă (HS) este inițial de 160 mg în Ziua 1 (administrat sub formă de două injecții de 80 mg într-o zi sau ca o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu în Ziua 15. Două săptămâni mai târziu (Ziua 29) se continuă cu o doză de 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni. Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Yuflyma. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Yuflyma, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în această perioadă.

Dacă trebuie întrerupt tratamentul, se poate reintroduce Yuflyma 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la

două săptămâni (vezi pct. 5.1).

Beneficiul și riscul pe termen lung al tratamentului trebuie să fie reevaluate periodic (vezi pct 5.1).

Boală Crohn

La inițierea tratamentului, doza de Yuflyma recomandată pentru pacienții adulți cu boala Crohn moderată până la severă este de 80 mg în săptămâna 0, urmată de 40 mg în săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în săptămâna 0 (administrat sub formă de două injecții de 80 mg într-o zi sau ca o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), 80 mg în săptămâna 2, cu atenționarea că riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la inițierea tratamentului.

După tratamentul de inducție, doza recomandată este de 40 mg la interval de două săptămâni, sub forma injecției subcutanate. Ca alternativă, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu Yuflyma și semnele și simptomele bolii au reapărut, Yuflyma se poate readministra. Experiența privind readministrarea după mai mult de 8 săptămâni de la ultima doză este limitată.

În timpul tratamentului de întreținere, se poate scădea treptat doza de corticosteroizi, conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienți care au avut un răspuns redus la tratamentul cu Yuflyma 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei de Yuflyma la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Unii pacienți care nu au răspuns la tratament până în săptămâna 4 pot beneficia de un tratament continuu de întreținere până în săptămâna 12. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au răspuns în această perioadă.

Colită ulcerativă

Dozele de Yuflyma recomandate în faza de inducție pentru pacienții adulți cu colită ulcerativă forma moderată până la severă, este de 160 mg în săptămâna 0 (administrat sub formă de două injecții de 80 mg într-o zi sau ca o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive) și 80 mg în săptămâna 2. După tratamentul de inducție, doza recomandată este de 40 mg la interval de două săptămâni, sub forma injecției subcutanate.

În timpul tratamentului de întreținere, se poate scădea treptat doza de corticosteroizi, conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienți care au avut un răspuns redus la tratamentul cu Yuflyma 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creștere a dozei de Yuflyma la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Datele disponibile arată că răspunsul clinic se obține de obicei în 2-8 săptămâni de tratament. Tratamentul cu Yuflyma nu trebuie continuat la pacienții care nu au răspuns la tratament în această perioadă.

Uveită

Doza de Yuflyma inițială recomandată pentru pacienții adulți cu uveită este de 80 mg, urmată de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Experiența legată de inițierea tratamentului cu adalimumab în monoterapie este limitată. Tratamentul cu Yuflyma poate fi inițiat în asociere cu corticosteroizi și/sau cu alte medicamente imunomodulatoare non-biologice. Doza de corticosteroizi administrată concomitent poate fi scăzută treptat, în conformitate cu practica clinică, după două săptămâni de la inițierea tratamentului cu Yuflyma.

Se recomandă ca beneficiul și riscul continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală și/sau hepatică

Adalimumabul nu a fost studiat în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

Copii și adolescenți

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

S-a stabilit siguranța și eficacitatea Yuflyma la copii și adolescenți cu vârsta între 4 și 17 ani care au psoriazis în plăci. Doza de Yuflyma recomandată este de maxim 40 mg per doză.

Hidradenita supurativă la adolescenți (de la vârsta de 12 ani, cu o greutate de cel puțin 30 kg)

Nu s-au desfășurat studii clinice cu adalimumab la pacienți adolescenți cu HS. Doza de adalimumab la acești pacienți a fost stabilită conform modelării și simulării farmacocinetice (vezi pct. 5.2).

Doza de Yuflyma recomandată este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1 prin injecție subcutanată.

La pacienții adolescenți care nu au răspuns corespunzător la Yuflyma 40 mg la două săptămâni, se poate lua în considerare o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Yuflyma. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Yuflyma, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în această perioadă.

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu Yuflyma, acesta poate fi reluat ulterior, dacă este cazul.

Beneficiul și riscul continuării pe termen lung al tratamentului trebuie să fie evaluate periodic (vezi datele pentru adulți la pct 5.1).

Pentru copiii cu vârsta mai mică de 12 ani, utilizarea adalimumabului nu este relevantă pentru această indicație.

Boală Crohn la copii și adolescenți

Doza de Yuflyma recomandată la pacienții cu boala Crohn cu vârsta între 6 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1). Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 1. Doză de adalimumab la pacienții copii și adolescenți cu boala Crohn

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu săptămâna 4
< 40 kg	• 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2 * În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: • 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	• 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: • 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2	40 mg la două săptămâni

Pacienții care nu au avut un răspuns adecvat, pot beneficia de creșterea dozei:

- < 40 kg: 20 mg săptămânal
- ≥ 40 kg: 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni

Continuarea tratamentului trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament până în săptămâna 12.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Doza de Yuflyma recomandată pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu colită ulcerativă se stabilește în funcție de greutatea corporală (Tabelul 2). Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 2. Doza de Yuflyma pentru pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu Săptămâna 4*
< 40 kg	• 80 mg în Săptămâna 0 (administrat ca o singură injecție de 80 mg într-o zi) și • 40 mg în Săptămâna 2 (administrată sub formă de o injecție a 40 mg)	• 40 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	• 160 mg în Săptămâna 0 (administrat sub formă de două injecții de 80 mg într-o zi sau ca o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive) și	• 80 mg la două săptămâni

	• 80 mg în Săptămâna 2 (administrat ca o singură injecție de 80 mg într-o zi)	
--	---	--

* Pacienții copii și adolescenți care împlinesc vârsta de 18 ani în timpul tratamentului cu Yuflyma ar trebuie să continue cu doza de întreținere prescrisă.

Continuarea tratamentului peste 8 săptămâni trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Copii și adolescenți cu uveită

Doza de Yuflyma recomandată la pacienții copii cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 3). Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

La copii și adolescenți cu uveită, nu există experiență în tratamentul cu adalimumab fără tratament asociat cu metotrexat

Tabelul 3. Doza de Yuflyma la pacienții copii și adolescenți cu uveită

Greutatea pacientului	Doza
< 30 kg	20 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat

Atunci când se inițiază tratamentul cu Yuflyma, o doză de încărcare de 40 mg la pacienți cu greutatea < 30 kg sau de 80 mg la pacienți cu greutatea ≥ 30 kg poate fi administrată cu o săptămână înainte de începerea tratamentului de menținere. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea unei doze de încărcare cu adalimumab la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

Pentru această indicație, utilizarea medicamentului adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu este relevantă.

Se recomandă ca beneficiul și riscul continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

Instrucțiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Yuflyma este disponibil și sub alte forme de prezentare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.

Tuberculoză activă sau alte infecții grave cum sunt stări septice și infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea și numărul lotului produsului administrat trebuie să fie clar înregistrate.

Infecții

Pacienții care utilizează antagoniști TNF au un risc crescut de apariție a infecțiilor severe. Alterarea funcției pulmonare crește riscul de apariție a infecțiilor. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați atent în vederea detectării infecțiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul și după tratamentul cu Yuflyma. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Yuflyma nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu infecții active, inclusiv infecții cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate. Înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma, trebuie luate în considerare riscul și beneficiile tratamentului în cazul pacienților care au fost expuși la tuberculoză și a pacienților care au călătorit în zone cu risc crescut de tuberculoză sau zone endemice de micoze, cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză (vezi *Alte infecții oportuniste*).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție pe durata tratamentului cu Yuflyma trebuie monitorizați atent și supuși unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Yuflyma trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecție gravă sau sepsis și trebuie început un tratament adecvat antimicrobian sau antimicotic, până când infecția este controlată. Este necesară prudență din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Yuflyma la pacienții cu antecedente de infecții recidivante sau cu boli de fond care pot predispute la infecții, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Infecții grave

S-au raportat infecții grave, inclusiv sepsis cauzat de infecții bacteriene, micobacteriene, infecții micotice invazive, parazitare, virale, sau alte infecții oportuniste cum sunt listerioza, legioneloza și pneumocistoza, la pacienții care utilizează adalimumab.

Alte infecții grave raportate în studii clinice sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică și septicemia. S-au raportat spitalizări sau decese ca urmare a infecțiilor.

Tuberculoză

Au fost raportate cazuri de tuberculoză, inclusiv reactivarea și debutul tuberculozei la pacienții care utilizează adalimumab. Raportările includ cazuri de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (ca de exemplu forma diseminată).

Înainte de inițierea tratamentului cu Yuflyma, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea tuberculozei active și inactive („latente”). Această evaluare trebuie să includă un control medical detaliat al pacienților, care să cuprindă antecedente privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză activă, precum și tratament imunosupresor anterior și/sau prezent. Testele de screening adecvate (de exemplu intradermoreacția la tuberculină și radiografia toracică) trebuie efectuate la toți

pacienții (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea și rezultatele acestor teste să fie înregistrate pe Cardul de reamintire pentru pacient. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Yuflyma nu trebuie inițiat (vezi pct. 4.3).

În toate situațiile descrise în continuare, trebuie analizat cu atenție raportul beneficiu/risc al tratamentului.

Dacă este suspectată tuberculoza latentă, trebuie consultat un medic specialist în tratamentul tuberculozei.

Dacă este diagnosticată tuberculoza latentă, înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma trebuie inițiat un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale

Utilizarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Yuflyma la pacienții cu mai mulți factori de risc sau cu factori de risc semnificativi pentru tuberculoză, chiar dacă testul pentru tuberculoză este negativ, precum și la pacienții cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă pentru care nu se poate confirma o perioadă corespunzătoare de tratament.

Chiar dacă s-a efectuat tratament profilactic pentru tuberculoză, au apărut cazuri de tuberculoză reactivată la pacienții tratați cu adalimumab. Unii pacienți care au fost tratați cu succes pentru tuberculoza activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu adalimumab.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Yuflyma apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate, apatie).

Alte infecții oportuniste

Au fost raportate infecții oportuniste, inclusiv infecții micotice invazive, la pacienții care utilizează adalimumab. Aceste infecții nu sunt întotdeauna recunoscute la pacienții care utilizează antagoniști TNF și acest lucru a dus la întârzieri în administrarea tratamentului adecvat, uneori având ca rezultat decesul.

Trebuie suspectată o infecție micotică invazivă în cazul pacienților care prezintă semne și simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpirații, tuse, dispnee și/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoțite sau nu de șoc și trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Yuflyma. La acești pacienți, diagnosticarea și administrarea unui tratament empiric cu antimicotice trebuie să se facă în urma consultului unui medic cu expertiză în îngrijirea pacienților cu infecții micotice invazive.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienții cărora li se administrează antagoniști de TNF, inclusiv adalimumab și care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu antigen de suprafață pozitiv). Unele cazuri au avut o evoluție letală. Înaintea inițierii tratamentului cu Yuflyma, pacienții trebuie testați din punct de vedere a prezenței infecției VHB. Pentru pacienții cu test pozitiv pentru infecția cu hepatită B, se recomandă consultul unui medic specialist cu experiență în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii VHB care necesită tratament cu Yuflyma trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării VHB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști de TNF. Administrarea

Yuflyma trebuie întreruptă la pacienții la care apare reactivarea hepatitei B și trebuie inițiat un tratament eficient antiviral cu tratament de susținere adecvat

Evenimente neurologice

Antagoniștii TNF, printre care și Yuflyma, au fost asociați în situații rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiologici de boală demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple și nevritei optice și de boală demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré. Medicii care prescriu tratamentul cu Yuflyma trebuie să fie prudenți în cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante ale sistemului nervos central sau periferic, pre-existente sau cu debut recent; în cazul în care apare oricare dintre aceste afecțiuni trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Yuflyma. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară și bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienții cu uveită intermediară non-infecțioasă, înainte de începerea tratamentului și, în mod regulat, în timpul tratamentului cu Yuflyma, trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariție.

Reacții alergice

În timpul studiilor clinice, au fost raportate rar reacții alergice grave asociate cu utilizarea adalimumabului. În timpul studiilor clinice, reacțiile alergice non-grave asociate tratamentului cu adalimumab au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente. După administrarea adalimumab, au fost raportate reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție alergică gravă, administrarea de Yuflyma trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluși 64 pacienți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab, nu s-a evidențiat scăderea hipersensibilității de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T, B, NK, efectoare, de monocite/macrofage și de neutrofile.

Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniștii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecțiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienților care au primit antagoniști TNF comparativ cu pacienții din grupul de control. Totuși, incidența a fost rară. În observațiile de după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști TNF. Există o creștere a riscului inițial privind apariția limfoamelor și a leucemiei la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă și de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariției limfoamelor, leucemiei și a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu antagoniști TNF.

După punerea pe piață, s-au raportat afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și tineri (cu vârsta de până la 22 ani) tratați cu antagoniști TNF (tratament inițiat la vârsta ≤ 18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariției afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști TNF.

După punerea pe piață au fost identificate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu adalimumab. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecțiune cu evoluție gravă și de obicei este letală. Unele dintre aceste limfoame cu celule T apărute în timpul tratamentului cu adalimumab s-au întâlnit la pacienții tineri cărora li se administra concomitent tratament cu azatioprină sau 6-

mercaptopurină utilizate pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii intestinale. Trebuie luat în considerare cu atenție riscul potențial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu Yuflyma. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Yuflyma (vezi pct. 4.8).

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienți cu afecțiuni maligne în antecedente sau pacienți care au continuat tratamentul cu adalimumab după apariția de boli maligne în timpul acestui tratament. Astfel, trebuie luate precauții suplimentare atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu Yuflyma la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma și în timpul tratamentului, toți pacienții și mai ales pacienții cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienții cu psoriazis care au urmat un tratament PUVA, trebuie examinați pentru depistarea unui eventual cancer cutanat de tip non-melanom. S-au raportat, de asemenea, cazuri de melanom și carcinom cu celule Merkel la pacienții care au utilizat un tratament cu medicamente anti-TNF, inclusiv adalimumab (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui medicament anti-TNF, infliximab, au fost raportate la pacienții tratați cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecțiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toți pacienții aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagoniști TNF la pacienții BPOC precum și la pacienții cu risc crescut pentru afecțiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Din datele actuale, nu se cunoaște dacă tratamentul cu adalimumab influențează riscul de apariție al displaziei sau al cancerului de colon. Toți pacienții cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienți cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară) sau care au avut anterior un istoric de displazie sau carcinom de colon, trebuie testați pentru displazie la intervale regulate de timp înainte de tratament și pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie și biopsie conform recomandărilor locale.

Reacții hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagoniști de TNF. În cazul folosirii adalimumab au fost raportate reacții adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toți pacienții care primesc Yuflyma trebuie atenționați să solicite imediat consult medical dacă apar semne și simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Yuflyma trebuie luată în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecți adulți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 și la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecției de către vaccinurile cu virus viu la pacienții care primesc adalimumab.

Se recomandă ca pacienții pediatrici, dacă este posibil, să fie aduși la zi cu imunizările, în concordanță cu recomandările actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma.

Pacienții tratați cu Yuflyma pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuși in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu, vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima injecție de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Insuficiență cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității determinate de insuficiența cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienței cardiace congestive la pacienții care au primit tratament cu adalimumab. Yuflyma trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Yuflyma este contraindicată în cazul insuficienței cardiace moderate până la severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Yuflyma trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții autoimune

Tratamentul cu Yuflyma poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu Yuflyma privind dezvoltarea bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Yuflyma dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Yuflyma și este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra și un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecții grave fără evidențierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacții adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept și anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea și în cazul administrării concomitente de anakinra și un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab și anakinra. (Vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea simultană a adalimumabului cu alte MARMB-uri (de exemplu anakinra și abatacept) sau alți antagoniști TNF, din cauza creșterii riscului de apariție a infecțiilor, inclusiv a infecțiilor grave și a altor potențiale interacțiuni farmacologice. (Vezi pct. 4.5).

Intervenții chirurgicale

Există experiență limitată cu privire la siguranța procedurilor chirurgicale la pacienții tratați cu adalimumab. Dacă se intenționează să se efectueze o intervenție chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire lung al adalimumab. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Yuflyma, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experiență limitată privind siguranța la pacienții la care se efectuează artroplastie și sunt în tratament cu adalimumab.

Ocluzie intestinală

Eșecul tratamentului bolii Crohn poate indica prezența unei stricturi fibroase fixe care necesită tratament chirurgical. Datele disponibile până acum arată că tratamentul cu adalimumab nu agravează sau nu determină apariția stricturilor.

Vârstnici

La pacienții cu vârsta peste 65 ani tratați cu adalimumab, frecvența infecțiilor severe a fost mai mare (3,7%) decât la pacienții cu vârsta sub 65 ani (1,5%). Unele dintre cazuri au avut evoluție letală. Este necesară atenție deosebită în ceea ce privește riscul de infecție atunci când se tratează vârstnici.

Copii și adolescenți

Vezi pct. Vaccinări de mai sus.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,4 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Adalimumab a fost studiat la pacienți cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită psoriazică cărora li se administra adalimumab în monoterapie, cât și la pacienți care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când adalimumab a fost administrat împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea adalimumab în monoterapie. Administrarea adalimumab fără metotrexat a determinat creșterea formării de anticorpi, creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumab (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de adalimumab cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagoniști TNF”).

Administrarea simultană de adalimumab cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagoniști TNF”).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile cu potențial fertil trebuie să ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate pentru a preveni apariția sarcinii și să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puțin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Yuflyma.

Sarcina

Un număr mare (aproximativ 2100) de cazuri colectate prospectiv, cu rezultate cunoscute, de sarcini la gravide expuse la adalimumab finalizate cu nașterea unui făt viu, inclusiv mai mult de 1500 de sarcini la gravide expuse în primul trimestru, nu a indicat o creștere a ratei de apariție a malformațiilor la nou-născut.

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Criteriul final principal de evaluare a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile cu PR tratate cu adalimumab și de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate cu adalimumab (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% ÎI 0,38-4,52) și 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab și 3/32 (9,4%) la femeile cu BC netratate cu adalimumab (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% ÎI 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% ÎI 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru criteriile finale secundare de evaluare, avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la naștere și infecții grave sau oportuniste, nu au existat diferențe clare între gravidele tratate cu adalimumab și cele netratate și nu s-au raportat cazuri de nou-născuți morți la naștere sau cancer. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale registrului, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului și modelul non-randomizat.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuțe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogeneză. Nu sunt disponibile date preclinice despre toxicitatea postnatală a adalimumab (vezi pct. 5.3).

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a inhibării TNF α . În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

Adalimumab poate traversa bariera placentară și este prezent în serul nou născuților femeilor care au utilizat adalimumab în timpul sarcinii. În consecință, acești sugari pot prezenta un risc crescut de infecții. La sugarii care au fost expuși in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima injecție de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Informații limitate din literatura publicată indică faptul că adalimumab este excretat în laptele matern în concentrații foarte mici, cu prezența adalimumab în laptele uman la concentrații de 0,1% până la 1% din concentrația prezentă în serul matern. Administrate pe cale orală, proteinele imunoglobulinei G sunt supuse proteolizei intestinale și au o biodisponibilitate redusă. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuților/copiilor alăptați. În consecință, Yuflyma poate fi folosit în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind efectele adalimumab asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Yuflyma poate influența în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea de Yuflyma pot să apară vertij și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumab a fost studiat la 9506 pacienți în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate și deschise pe o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) precum și pacienți cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă și uveită. În studii controlate pivot au fost implicați 6089 pacienți care au primit adalimumab și 3801 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu-orb din cadrul studiilor pivot a fost de 5,9% pentru pacienții care au primit adalimumab și 5,4% pentru grupul de control.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt infecțiile (cum sunt rinofaringită, infecții ale tractului respirator superior și sinuzită), reacțiile la locul de injecție (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem), cefalee și durere musculoscheletică.

S-au raportat reacții adverse grave la adalimumab. Antagoniștii TNF, cum este adalimumab, afectează sistemul imunitar și utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecțiilor și a cancerului. S-au raportat de asemenea la utilizarea de adalimumab, infecții letale și amenințătoare de viață (inclusiv sepsis, infecții oportuniste și TB), reactivarea hepatitei B (HVB) și variate malignități (inclusiv leucemie, limfom și limfom hepatosplenic cu celule T (LHST)).

S-au raportat de asemenea reacții grave hematologice, neurologice și autoimune. Acestea includ cazuri rare de pancitopenie, anemie aplastică, evenimente de demielinizare centrală și periferică și cazuri de lupus eritematos sistemic, manifestări asociate lupusului și sindrom Stevens-Johnson

Copii și adolescenți

În general, evenimentele adverse la copiii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară au fost asemănătoare, ca frecvență și tip, cu cele întâlnite la adulți.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Următoarea listă cu reacții adverse are la bază experiența din studiile clinice și de după punerea pe piață și este prezentată în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență în tabelul 4: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvența, efectele adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a gravității. Au fost incluse și reacțiile adverse cu frecvența cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicații. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme și organe” apare un asterix (*) dacă se găsesc informații suplimentare și la punctele 4.3, 4.4 și 4.8.

Tabelul 4 Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Infecții și infestări*	Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator (inclusiv infecții ale tractului respirator inferior și superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită și pneumonie cu virusul herpetic)
	Frecvente	Infecții generalizate (inclusiv sepsis, candidoză și gripă), infecții intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecții cutanate și ale țesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă și herpes zoster), infecții ale urechii, infecții ale cavității bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și infecții dentare), infecții ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecții ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecții micotice, infecții articulare
	Mai puțin frecvente	Infecții neurologice (inclusiv meningită virală), infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex), infecții bacteriene, infecții oculare,

		diverticulită ¹⁾
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat, excluzând melanomul (inclusiv carcinomul cu celule bazale și carcinomul cu celule scuamoase), tumori benigne
	Mai puțin frecvente	Limfom**, tumori solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T ¹⁾ , Carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat) ¹⁾ , Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Leucopenie (inclusiv neutropenie și agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică
	Rare	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	Hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergie sezonieră)
	Mai puțin frecvente	Sarcoidoză ¹⁾ , vasculită
	Rare	Anafilaxie ¹⁾
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Creșterea lipidelor serice
	Frecvente	Hipopotasemie, creșterea acidului uric, modificări ale concentrației serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziției (inclusiv depresie), anxietate, Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral ¹⁾ , tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu, nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) ¹⁾
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamații ale ochiului
	Mai puțin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice și	Frecvente	Vertij

vestibulare	Mai puțin frecvente	Surditate, țuit în urechi
Tulburări cardiace	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic ¹⁾ , aritmie, insuficiență cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hiperemie facială, hematom
	Mai puțin frecvente	Anevrism aortic, obstrucții arteriale, tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Astm bronșic, dispnee, tuse
	Mai puțin frecvente	Embolism pulmonară ¹⁾ , boală pulmonară interstițială, boală pulmonară obstructivă cronică, pneumopatie, revărsat pleural ¹⁾
	Rare	Fibroză pulmonară ¹⁾
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Dureri abdominale, greață și vărsături
	Frecvente	hemoragie gastro-intestinală, dispepsie. boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca
	Mai puțin frecvente	Pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	Perforație intestinală ¹⁾
Tulburări hepatobiliare*	Foarte frecvente	Creșterea enzimelor hepatice serice
	Mai puțin frecvente	Colecistită și colelitiază, steatoză hepatică, creșterea bilirubinei serice
	Rare	Hepatită, reactivare a hepatitei B ¹⁾ , hepatită autoimună ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică ¹⁾
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmaplantar) ¹⁾ , urticarie, vânătaii (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză alopecie ¹⁾ , prurit
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, răni

	Rare	Eritem polimorf ¹⁾ , sindrom Stevens-Johnson ¹⁾ , edem angioneurotic ¹⁾ , vasculită cutanată ¹⁾ , reacția cutanată de tip lichenoid ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei ¹⁾
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculare și osoase
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului ¹⁾
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiență renală, hematurie
	Mai puțin frecvente	Nicturie
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mai puțin frecvente	Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacție la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui, edem, febră ¹⁾
	Mai puțin frecvente	Inflație
Investigații diagnostice	Frecvente	Tulburări ale coagulării și ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parțială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creșterea lactat dehidrogenazei serice
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate ²⁾
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Tulburări ale vindecării

* informații suplimentare se găsesc și la punctele 4.3, 4.4 și 4.8

** inclusiv studiile deschise extinse

¹⁾ inclusiv datele din raportările spontane

²⁾ În cazul administrării de adalimumab pentru indicațiile aprobate la adulți, modificarea greutateii corporale medii în raport cu valorile inițiale a variat între 0,3 kg și 1,0 kg, comparativ cu (minus) -0,4 kg - 0,4 kg pentru placebo, pe o perioadă de tratament de 4-6 luni. De asemenea, a fost observată o creștere în greutate de 5-6 kg în studiile de extensie de lungă durată, cu expuneri medii de aproximativ 1-2 ani, fără grup de control, în special la pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă. Mecanismul acestui efect nu a fost elucidat, însă poate fi asociat cu efectul antiinflamator al adalimumabului.

Hidradenită supurativă

Profilul de siguranță pentru pacienții cu HS tratați cu adalimumab săptămânal a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al adalimumab.

Uveită

Profilul de siguranță pentru pacienții cu uveită tratați cu adalimumab la două săptămâni a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru adalimumab.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării

În studiile clinice pivot placebo controlate la copii, adolescenți și adulți, 12,9% dintre pacienții tratați cu adalimumab au prezentat reacții la locul injectării (eritem și/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacție), comparativ cu 7,2% din pacienți cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ. În general, reacțiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Infecții

În studiile clinice pivot controlate la adulți și copii, rata infecțiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienții tratați cu adalimumab și de 1,46 per an-pacient de tratament la pacienții tratați cu placebo și comparator activ. Infecțiile au fost reprezentate în primul rând de rinofaringită, infecții de tract respirator superior și sinuzită. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu adalimumab după vindecarea infecțiilor.

Incidența infecțiilor grave a fost de 0,04 per an-pacient în cazul pacienților tratați cu adalimumab și de 0,03 per an-pacient de tratament în cazul pacienților tratați cu placebo și comparator activ.

În studiile clinice controlate și deschise la adulți, copii și adolescenți la care s-a folosit adalimumab, au fost raportate infecții grave (inclusiv infecții letale care au apărut rar), inclusiv tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară și cu localizări extra-pulmonare) și infecții oportuniste invazive (de exemplu histoplasmoză diseminată sau extra-pulmonară, blastomicoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză, candidoză, aspergiloză și listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului și poate reflecta recrudescența unei boli latente.

Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecțiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 pacienți copii și adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienți. În plus, în studiile cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 192 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienți. Într-un studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecțiune malignă la cei 77 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. Nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 93 de pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 65,3 ani-pacient în timpul unui studiu clinic cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă. În timpul unui studiu cu adalimumab la pacienți pediatrici cu uveită, la un număr de 60 pacienți pediatrici cu o expunere de 58,4 ani-pacienți nu s-a constatat nicio afecțiune malignă.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile pivot la adulți cu adalimumab la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă și uveită cu o durată de cel puțin 12 săptămâni, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip ne-melanom în proporție de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani-pacienți dintre 5291 pacienți tratați cu adalimumab (interval de încredere 95 %), *versus* o proporție de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacienți dintre 3444 pacienți din grupul control (durata mediană de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab și 3,8 luni pentru pacienții grupului control). Proporția de cancer cutanat de tip

ne-melanom a fost de 8,8 (6,0- 13,0) per 1000 de ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de încredere 95 %) și de 3,2 (1,3- 7,6) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporție de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de încredere 95%) și 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de încredere 95 %) a fost de 0,7 (0,2 - 2,7) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab și de 0,6 (0,1 - 4,5) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control.

Combinând etapele controlate ale acestor studii și studiile de tip extins, deschise, în desfășurare și finalizate cu o durată mediană de aproximativ 3,3 ani, incluzând 6427 pacienți și peste 26439 ani-pacienți de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancerul cutanat de tip ne-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacienți. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip ne-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 ani-pacienți și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 ani-pacienți.

În experiența de după punerea pe piață, începând cu ianuarie 2003 până în decembrie 2010, mai ales la pacienții cu poliartrită reumatoidă, a fost raportată spontan o rată a afecțiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1000 ani tratament-pacienți. Rata raportată spontan pentru cancerul cutanat de tip ne-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,3 per 1000 ani tratament-pacienți (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu adalimumab (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9 % din pacienții tratați cu adalimumab și la 8,1 % din pacienții care au primit placebo și comparator activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în săptămâna 24. Doi pacienți din cei 3441 tratați cu adalimumab în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepatobiliare

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu poliartrită reumatoidă și cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 și 104 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 3,7 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,6 % dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 4 ani la 17 ani și la pacienți cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani la 17 ani, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 6,1 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,3 % dintre pacienții din grupul de control. Cele mai multe creșteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creștere a ALT $\geq 3 \times$ LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu adalimumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta de 2 ani până la < 4 ani.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu boală Crohn și colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind de la 4 la 52 săptămâni. Creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 0,9 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 0,9% dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, efectuate la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn,

studii care au evaluat eficacitatea și siguranța a două scheme de tratament de întreținere ajustate în funcție de greutate care au urmat tratamentului de inducție ajustat în funcție de greutate, pe o perioadă de până la 52 săptămâni, s-a observat creșterea ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ la 2,6 % (5/192) dintre toți pacienții din care 4 au primit concomitent imunosupresoare la inițierea tratamentului.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienți cu psoriazis în plăci, cu o durată a perioadei de control variind între 12 și 24 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ s-a întâlnit la 1,8 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,8 % dintre pacienții din grupul de control.

Nicio creștere a ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu adalimumab la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

În studiile controlate cu adalimumab (doze inițiale de 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, urmate de 40 mg o dată la două săptămâni din săptămâna 4), la pacienți cu hidradenită supurativă cu o durată a perioadei de control variind între 12 și 16 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ s-a întâlnit la 0,3 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 0,6% dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate cu adalimumab cu durată de până la 80 săptămâni (doze inițiale de 80 mg în săptămâna 0, urmate de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1) la pacienți adulți cu uveită tratați cu adalimumab, expunerea mediană a fost de 166,5 zile și respectiv de 105,0 zile la pacienții din grupul control, iar creșterea ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ s-a întâlnit la 2,4 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 2,4% dintre pacienții din grupul control.

În studiul controlat de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă (N=93), care a evaluat eficacitatea și siguranța unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni (N=31) și ale unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână (N=32), după administrarea dozei de inducție, stabilite în funcție de greutatea corporală, de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N=63) sau a unei doze de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N=30), s-a observat creșterea ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ la 1,1% (1/93) dintre pacienți.

În studiile clinice pentru toate indicațiile, pacienții cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici și, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii și au dispărut pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții care au primit adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficiență hepatică, precum și afecțiuni hepatice mai puțin severe, care pot preceda insuficiența hepatică, cum ar fi hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

În studiile clinice privind boala Crohn la adulți, s-a observat o incidență mai mare a reacțiilor adverse legate de malignitate și de infecții grave atunci când se utilizează concomitent adalimumab și azatioprină/6-mercaptopurină în comparație cu utilizarea adalimumabului în monoterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cea mai mare doză evaluată a fost multiplul de 10 mg/kg a dozei de adalimumab administrat intravenos, doză mai mare de aproximativ 15 ori față de doza recomandată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α).
Codul ATC: L04AB04

Yuflyma este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Adalimumab se leagă specific de TNF și neutralizează funcția biologică a TNF blocând interacțiunea acestuia cu receptorii TNF p55 și p75 de pe suprafața celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacțiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderență răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 și ICAM-1 cu un un CI50 de 0,1-0,2 Nm).

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu adalimumab, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanților de fază acută a inflamației (proteina C reactivă (CRP) și rata de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmatice (IL-6), comparativ cu nivelurile inițiale. Concentrațiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 și MMP-3) care determină remodelarea țesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de adalimumab. Pacienții tratați cu adalimumab au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamației cronice.

La pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, boală Crohn, colită ulcerativă și hidradenită supurativă s-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu adalimumab. La pacienții cu boală Crohn, a fost observată o scădere a numărului de celule care exprimă markerii inflamației la nivelul colonului, inclusiv o scădere semnificativă a exprimării TNF α . La pacienții tratați cu adalimumab, studiile endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidență dovezi ale vindecării mucoasei.

Eficacitate și siguranță clinică

Poliartrita reumatoidă

Administrarea adalimumab a fost evaluată la peste 3000 de pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea și siguranța adalimumab în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate. Unii pacienți au fost tratați o perioadă de până la 120 luni. Durerea la locul de injecție la administrarea de adalimumab 40 mg/0,4 ml a fost evaluată în două studii randomizate, încrucșate cu două perioade de control activ, în regim simplu-orb.

Studiul PR I a evaluat 271 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu vârsta ≥ 18 ani, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificator de boală nu a

dat rezultate și la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg de adalimumab sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

Studiul PR II a evaluat 544 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu vârsta ≥ 18 ani, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate. Dozele de 20 sau 40 mg de adalimumab au fost administrate prin injecție subcutanată fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeași perioadă. Nu a fost permis niciun alt medicament antireumatic modificator de boală.

Studiul PR III a evaluat 619 pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu vârsta ≥ 18 ani, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doză de 12,5-25 mg sau care manifestau intoleranță la metotrexat în doză de 10 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecții cu placebo, săptămânal, timp de 52 de săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 de săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu injecții cu placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 de săptămâni, 457 de pacienți au fost înrolați într-o fază deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admiși în studiu fie pacienți care nu mai fuseseră niciodată tratați cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienți care și-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiția ca acesta să fie menținut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constatat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină și/sau săruri de aur. Pacienții au fost randomizați cu adalimumab în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

Studiul PR V a evaluat 799 pacienți adulți, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienți netratați anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce privește reducerea semnelor și simptomelor precum și rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării adalimumab 40 mg administrat la două săptămâni/terapie concomitentă cu metotrexat, adalimumab 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie și metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni. După terminarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienți au fost înrolați într-o fază deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiile RP VI și VII au evaluat câte 60 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, care au avut vârsta ≥ 18 ani. Pacienții înrolați au fost fie utilizatori actuali ai adalimumab 40 mg/0,8 ml și au evaluat media durerii la locul de injecție ca cel puțin 3 cm (pe o scală VAS de la 0 la 10 cm) sau au fost pacienți care nu au mai fost tratați anterior cu medicamente biologice și care au început un tratament cu adalimumab 40 mg/0,8 ml. Pacienții au fost randomizați pentru a primi o doză unică de adalimumab 40 mg/0,8 ml sau adalimumab 40 mg/0,4 ml, urmate de o singură injecție a tratamentului opus la următoarea doză.

Criteriul principal final al studiilor PR I, II și III și obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 (ameliorare clinică cu 20% în funcție de criteriile Colegiului American de Reumatologie) în săptămâna 24 sau 26. Criteriul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 50 în săptămâna 52. Studiile PR III și V au avut un criteriu final suplimentar la 52 săptămâni și anume întârzierea progresiei bolii (evidențiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut drept criteriu

primar final și modificarea calității vieții. Criteriul principal final de evaluare în studiile RP VI și VII a fost durerea la locul de injecție, imediat după injecție, măsurată folosind o scală VAS de la 0 la 10 cm.

Răspunsul ACR

Procentul de pacienți tratați cu adalimumab care au obținut un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost consecvent în studiile PR I, II și III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în Tabelul 5.

Tabelul 5
Răspunsuri ACR în cadrul studiilor placebo-
(procentul de pacienți)

Răspuns	Studiul PR I ^{a**}		Studiul PR II ^{a**}		Studiul PR III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Adalimumab ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Adalimumab ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Adalimumab ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 luni	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 luni	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 luni	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 luni	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 luni	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 luni	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	4,5 %	23,2 %

^a Studiul PR I la 24 de săptămâni, studiul PR II, la 26 de săptămâni, și studiul PR III, la 24 și 52 de săptămâni

^b 40 mg adalimumab administrat o dată la două săptămâni

^c MTX = metotrexat

**p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

În studiile PR I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de articulații dureroase și tumefiate, evaluarea medicilor și pacienților referitoare la activitatea bolii și la durere, valorile indicelui de incapacitate (HAQ) și valorile CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menținut pe o durată de 52 săptămâni.

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienților care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluați, au menținut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienți care au fost randomizați cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 114 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceștia, 86 pacienți (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienți (63,2 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR50 și 41 pacienți (36 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienți, 81 de pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 de pacienți (79 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 de pacienți (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 43 de pacienți (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În studiul PR IV, răspunsul ACR 20 la pacienții tratați cu adalimumab și tratamentul standard a fost, din punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienților tratați cu placebo și tratamentul standard (p < 0,001).

În studiile PR I-IV, pacienții tratați cu adalimumab atinseseră deja atât răspuns ACR 20, cât și ACR 50, semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, după numai una sau două săptămâni de la inițierea tratamentului.

În studiul PR V, în săptămâna 52, la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce, netratați anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid și semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și adalimumab în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până în săptămâna 104 (vezi Tabelul 6)

Tabelul 6
Răspunsuri ACR în studiul PR V
(procentul de pacienți)

Răspuns	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab/MTX n=268	valoare p ^a	valoare p ^b	valoare p ^c
ACR 20						
Săptămâna 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Săptămâna 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Săptămâna 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Săptămâna 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Săptămâna 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Săptămâna 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

În faza de extensie deschisă a studiului PR V, ratele de răspuns ACR urmărite o perioadă de până la 10 ani s-au menținut. Din 542 pacienți care au fost randomizați cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 170 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 154 de pacienți (90,6 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 127 de pacienți (74,7%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 102 pacienți (60,0%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În săptămâna 52, 42,9 % din pacienții care au primit un tratament concomitent cu adalimumab și metotrexat au obținut remisiune clinică (DAS28 (PCR) < 2,6) comparativ cu 20,6 % din pacienți care au primit metotrexat în monoterapie și 23,4 % din pacienții care au primit adalimumab în monoterapie. Tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic și statistic în ceea ce privește obținerea unei remisiuni a bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat ($p < 0,001$) sau adalimumab în monoterapie ($p < 0,001$). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar ($p = 0,447$). Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial pentru adalimumab în monoterapie sau 28 pentru tratament asociat adalimumab/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 de subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7 %) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

În studiul PR III, în care pacienții tratați cu adalimumab au avut o durată medie a poliartritei reumatoide

de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (SST) modificat și a componentelor sale, a scorului de eroziune și a scorului de îngustare a spațiului articular. La 6 și 12 luni pacienții care au primit adalimumab concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă decât pacienții care au primit doar metotrexat (vezi Tabelul 7).

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, la o parte dintre pacienți, reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menținută pe durata a 8 și 10 ani. Au fost evaluați radiografic, la 8 ani, 81 din 207 de pacienți tratați inițial cu 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceștia, 48 de pacienți nu au arătat nicio evoluție a distrugerii structurale definită de o schimbare față de valoarea inițială, în SSTm de 0,5 sau mai puțin. Au fost evaluați radiografic, la 10 ani, 79 din 207 de pacienți tratați inițial cu 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceștia, 40 de pacienți nu au arătat nicio evoluție a distrugerii structurale definită de o schimbare față de valoarea inițială, în SSTm de 0,5 sau mai puțin.

Tabelul 7
Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul studiului PR III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg la două săptămâni	Placebo/MTX adalimumab/MTX (Interval de încredere 95% ^b)	Valoarea p
Scor Sharp Total	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Scor JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotrexat

^b Intervale de încredere de 95% pentru diferențele de modificare a scorurilor între metotrexat și adalimumab.

^c Pe baza analizei scorurilor

^d Îngustarea spațiului articular

În studiul PR V, distrucția structurală a articulațiilor a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8
Modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul studiului PR V

	MTX n=257 (95% ÎÎ: interval de încredere)	Adalimumab n=274 (95% ÎÎ: interval de încredere)	Adalimumab/ MTX n=268 (95% ÎÎ: interval de încredere)	Valoarea p ^a	Valoarea p ^b	Valoarea p ^c
Scor Sharp total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Scor de uzură	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Scor JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și metotrexat monoterapie

folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

După 52 și respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienților la care nu s-a observat progresie (modificare față de valoarea inițială a Scorului Sharp Total $\leq 0,5$) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu adalimumab și metotrexat (63,8 % și respectiv 61,2 %) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4 % și respectiv 33,5 %, $p < 0,001$) și grupul tratat cu adalimumab în monoterapie (50,7 %, $p < 0,002$ și respectiv 44,5 %, $p < 0,001$).

În extensia deschisă a studiului PR V, la pacienții randomizați inițial pentru metotrexat în monoterapie, pentru adalimumab în monoterapie și respectiv pentru tratament concomitent cu adalimumab/metotrexat, modificarea medie a Scorului Sharp Total modificat la nivelul anului al 10-lea față de valoarea inițială a fost de 10,8, 9,2 și respectiv 3,9. Proporțiile corespunzătoare de pacienți fără progresie radiografică au fost 31,3 %, 23,7 % și respectiv 36,7%.

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătății (Health Assessment Questionnaire–HAQ) în toate cele patru studii adecvate și bine controlate și a fost un obiectiv primar prespecificat la săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ față de situația inițială, în Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeași situație a fost observată în studiul PR III la săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survey- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului din cele patru studii susțin observațiile/rezultatele anterior anunțate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componentei fizice precum și cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere și la domeniul vitalității pentru doza de 40 mg o dată la 2 săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile PR I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, așa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcțională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiul PR III, majoritatea pacienților care au atins ameliorarea funcției motorii și au continuat tratamentul, au menținut ameliorarea până în săptămâna 520 (120 luni) de tratament de tip deschis. Ameliorarea calității vieții a fost măsurată până în săptămâna 156 (36 luni) și ameliorarea s-a menținut pe parcursul acestei perioade.

În studiul PR V, îmbunătățirea indicelui de dizabilitate HAQ și componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare ($p < 0,001$) în tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat comparativ cu tratamentul cu metotrexat și adalimumab în monoterapie în săptămâna 52, îmbunătățire care s-a menținut până în săptămâna 104. La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

Durere la nivelul locului de injectare

Pentru studiile PR VI și VII încrucișate și comasate, o diferență semnificativă statistic privind durerea la nivelul locului de injectare imediat după administrarea dozei a fost observată între administrarea de adalimumab 40 mg/0,8 ml și adalimumab 40 mg/0,4 ml (medie VAS de 3,7 cm față de 1,2 cm, scală de 0-10 cm, $P < 0,001$). Aceasta a reprezentat o reducere de 84% a durerii la nivelul locului de injectare.

Psoriazis

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, la pacienții adulți cu plăci cronice de psoriazis ($\geq$ cu interesare a BSA (Aria de suprafață corporală) ≥ 10 % și Indicele de Severitate a Suprafețelor de Psoriazis (PASI) ≥ 12 sau ≥ 10) care erau

candidați la un tratament sistemic sau fototerapie. 73 % din pacienții înrolați în studiile I și II cu privire la psoriazis au utilizat anterior tratament sistemic sau fototerapie. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate și la pacienți adulți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și concomitent psoriazis palmar și/sau plantar care erau candidați la un tratament sistemic într-un studiu clinic randomizat dublu-orb (studiul III referitor la psoriazis).

Studiul I (REVEAL) cu privire la psoriazis a evaluat 1212 pacienți pe parcursul a trei perioade de tratament. În timpul perioadei A, pacienții au utilizat placebo sau adalimumab în doza inițială de 80 mg urmată, după o săptămână de la doza inițială, de 40 mg la două săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, pacienții care au atins cel puțin un PASI75 (scorul PASI îmbunătățit cu cel puțin 75% față de valoarea inițială), au intrat în Perioada B și au utilizat deschis 40 mg adalimumab la două săptămâni. Pacienții care au menținut un răspuns $\geq$ PASI 75 în săptămâna 33 și au fost inițial randomizați cu tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizați în Perioada C să utilizeze 40 mg adalimumab la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu inițial PASI a fost de 18,9 și scorul inițial de Evaluarea Medicală Globală (PGA) a fost clasificat de la „moderat” (au fost incluși 53 % din subiecți), la „sever” (41 %) și la „foarte sever” (6 %).

Studiul II (CHAMPION) a comparat eficacitatea și siguranța utilizării adalimumab la 271 de pacienți față de utilizarea metotrexatului și placebo. Pacienții au utilizat placebo, o doză inițială de 7,5 mg metotrexat (MTX) și apoi doza a crescut până în săptămâna 12, până la doza maximă de 25 mg, sau o doză inițială de 80 mg adalimumab urmată de 40 mg la două săptămâni (la o săptămână după doza inițială) timp de 16 săptămâni. Nu sunt date disponibile privind comparația adalimumab și MTX peste 16 săptămâni de tratament. Pacienții care au utilizat MTX și care au atins un răspuns $\geq$ PASI 50 în săptămâna 8 și/sau 12 nu au utilizat doze suplimentare crescute. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu inițial PASI a fost de 19,7 și scorul inițial PGA a fost clasificat de la „ușor” (< 1 %), la „moderat” (48 %), la „sever” (46 %) și la „foarte sever” (6 %).

Pacienții care au participat în studiile de fază 2 și 3 pentru psoriazis au fost eligibili pentru înrolarea într-un studiu extins deschis în care adalimumab a fost administrat suplimentar pentru încă cel puțin 108 săptămâni.

În studiile I și II cu privire la psoriazis, criteriul final principal a fost procentul pacienților care au atins un răspuns PASI 75 de la inițiere până în săptămâna 16 (vezi tabelele 9 și 10).

Tabelul 9
Studiul I (REVEAL) Psoriazis Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Normal/minim	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procentul pacienților care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie		
^b $p < 0,001$, adalimumab versus placebo		

Tabelul 10
Studiul II (CHAMPION) Psoriazis Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=108
--	---	--	---

			n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: Normal/minim	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 adalimumab comparativ cu placebo ^b p < 0,001 adalimumab comparativ cu metotrexat ^c p < 0,001, adalimumab comparativ cu placebo ^d p < 0,05 adalimumab comparativ cu metotrexat			

În studiul I cu privire la psoriazis, 28 % din pacienții care au răspuns PASI 75 și au fost re-randomizați cu placebo în săptămâna 33 comparativ cu 5 % care au continuat adalimumab, $p < 0,001$, au fost calificați cu „pierderea răspunsului corespunzător” (scorul PASI după săptămâna 33 și în sau înainte de săptămâna 52 a avut ca rezultat un răspuns < PASI 50 față de valoarea inițială cu o creștere minimă de 6 puncte a scorului PASI față de săptămâna 33). 38 % (25/66) și 55% (36/66) din pacienții care au pierdut răspunsul corespunzător după re-randomizare cu placebo, care apoi au fost înrolați în studiul extensiv deschis, au avut răspuns PASI 75 după 12 și respectiv 24 săptămâni de re-tratament.

În studiul I cu privire la psoriazis, 233 pacienți care au prezentat un răspuns PASI 75 în săptămâna 16 și în săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de 52 săptămâni și au continuat tratamentul cu adalimumab într-un studiu de tip extins, deschis. După o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni), PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți a fost 74,7 % și respectiv 59 %. Într-o analiză în care toți pacienții care au fost scoși din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută au fost considerați non-responsivi, PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți au fost 69,6 % și respectiv 55,7%, după o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 de pacienți care au răspuns la tratament în mod constant au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere și de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp median între recăderi (scădere a scorului inițial PGA la „moderat” sau chiar mai grav) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat rebound în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. 76,5 % (218/285) dintre pacienții care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA „ușor” sau „minim”, indiferent dacă simptomatologia a recidivat în timpul întreruperii tratamentului sau nu (69,1 % [123/178] dintre pacienții a căror simptomatologie a recidivat și respectiv 88,8 % [95/107] dintre pacienții a căror simptomatologie nu a recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). S-a observat un profil al siguranței similar în timpul perioadei de reluare a tratamentului cu cel din perioada de întrerupere a tratamentului.

A fost demonstrată prin DLQI (Indice Dermatologic privind Calitatea Vieții) o îmbunătățire semnificativă în săptămâna 16 față de faza inițială, comparativ cu placebo (studiul I și II) și cu MTX (studiul II). În studiul I, îmbunătățirea scorurilor componentelor fizice și mentale ale SF-36 a fost de asemenea semnificativă în comparație cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4 % (92/349) și 37,8% (132/349) dintre pacienții cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal datorită răspunsului PASI sub 50 %, au prezentat răspuns PASI 75 în săptămâna 12 și respectiv 24.

În studiul III cu privire la psoriazis (REACH) au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 72 pacienți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și psoriazis palmar și/sau plantar. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de 80 mg adalimumab, urmată de 40 mg la fiecare două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo pentru 16 săptămâni. În săptămâna 16, o proporție statistic semnificativ mai mare de pacienți care au utilizat adalimumab au

obținut un răspuns PGA „fără leziuni” sau „cu leziuni minime” pentru mâini și/sau picioare comparativ cu pacienții care au utilizat placebo (30,6 %, respectiv 4,3 % [p = 0,014]).

În studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 de săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 11). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA $\geq$ 10 % (60 % dintre pacienți) și BSA < 10 % și $\geq$ 5 % (40 % dintre pacienți)).

Tabelul 11
Studiul IV pentru psoriazis Rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 de săptămâni

Criteriul final de evaluare	Săptămâna 16 Controlat-placebo		Săptămâna 26 Controlat-placebo		Săptămâna 52 Deschis
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=109	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F normal/minim și îmbunătățire $\geq$ 2 unități (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Modificare procentuală a scorului NAPSI total (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab versus placebo					

În săptămâna 26, la pacienții tratați cu adalimumab s-au observat îmbunătățiri semnificative statistic comparativ cu placebo ale Indicelui Dermatologic privind calitatea vieții (DLQI).

Hidradenită supurativă

Eficacitatea și siguranța adalimumab au fost evaluate în studii randomizate, dublu-orb, comparativ cu placebo și într-un studiu deschis extins la pacienți adulți cu hidradenită supurativă (HS) moderată până la severă care au avut intoleranță, au avut o contraindicație sau nu au răspuns corespunzător după o perioadă de cel puțin 3 luni de tratament sistemic cu antibiotice. Pacienții din studiile HS-I și HS-II au avut Stadiul II sau III Hurley de boală cu cel puțin 3 abcese sau noduli inflamatori.

Studiul HS-I (PIONEER I) a evaluat 307 pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienții au primit placebo sau adalimumab la o doză inițială de 160 mg în săptămâna 0, 80 mg în săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu săptămâna 4 până în săptămâna 11. În timpul studiului nu a fost permisă utilizarea concomitentă de antibiotice. După 12 săptămâni de tratament, pacienții care au primit adalimumab în perioada A au fost re-randomizați în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (adalimumab 40 mg în fiecare săptămână, adalimumab 40 mg la două săptămâni sau placebo din săptămâna 12 până în săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnați să primească adalimumab 40 mg în fiecare săptămână, în perioada B.

Studiul HS-II (PIONEER II) a evaluat 326 de pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienții au primit placebo sau adalimumab la o doză inițială de 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 și

40 mg în fiecare săptămână începând cu săptămâna 4 până la săptămâna 11. În timpul studiului, 19,3 % dintre pacienți au continuat tratamentul inițial cu antibiotice pe cale orală. După 12 săptămâni de tratament, pacienții care au primit adalimumab în perioada A au fost re-randomizați în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (adalimumab 40 mg în fiecare săptămână, adalimumab 40 mg la două săptămâni sau placebo din săptămâna 12 până în săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnați să primească placebo în Perioada B.

Pacienții participanți la studiile HS-I și HS-II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-un studiu deschis extins în care adalimumab 40 mg a fost administrat în fiecare săptămână. Expunerea medie la întreaga populație tratată cu adalimumab a fost de 762 zile. Pe parcursul celor 3 studii, pacienții au utilizat zilnic antiseptice topice pentru spălare.

Răspunsul clinic

Au fost evaluate reducerea leziunilor inflamatorii și prevenirea agravării abceselor și a drenajului fistulelor cu ajutorul Răspunsului Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC; reducere cu cel puțin 50% a numărului total de abcese și de noduli inflamatorii, cu nicio creștere a numărului de abcese și nicio creștere a numărului de drenaje ale fistulei față de valoarea inițială). Reducerea durerii cutanate cauzate de HS a fost evaluată cu ajutorul unei Scale de Evaluare Numerică la pacienții care au fost înrolați în studiu având un scor inițial de 3 sau mai mare, pe o scală de 11 puncte.

În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu adalimumab a atins HiSRC comparativ cu placebo. În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți din studiul HS-II a înregistrat o scădere semnificativă clinic a durerii cutanate cauzate de HS (vezi Tabelul 12). La pacienții tratați cu adalimumab s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

Tabelul 12
Rezultate privind eficacitatea la 12 săptămâni, studiile I și II pentru HS

	HS studiul I		HS studiul II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal	Placebo	Adalimumab 40 mg săptămânal
Răspuns Clinic în Hidradenita supurativă (HisCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N=163 45 (27,6 %)	N=163 96 (58,9%) ***
≥ 30 % reducere a durerii cutanate ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N=111 23 (20,7 %)	N=105 48 (45,7%) ***
* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab comparativ cu placebo ^c Dintre toți pacienții randomizați. ^d Dintre pacienții cu un scor inițial de evaluare a durerii cutanate cauzate de HS ≥ 3, pe Scala de Evaluare Numerică 0 – 10; 0 = fără durere cutanată, 10 = cea mai intensă durere cutanată care poate fi imaginată.				

Tratamentul cu adalimumab 40 mg în fiecare săptămână a redus semnificativ riscul de agravare a abceselor și drenajul fistulelor. În primele 12 săptămâni ale studiilor HS-I și HS-II, procente de aproximativ două ori mai mari de pacienți din grupul placebo au prezentat agravare a abceselor (23,0 % comparativ cu respectiv 11,4 %) și drenajul fistulelor (30,0 % comparativ cu respectiv 13,9 %), comparativ cu cei din grupul adalimumab.

În săptămâna 12 față de momentul inițial s-au demonstrat ameliorări mai importante comparativ cu placebo ale calității vieții legate de sănătatea dermatologică specifică, măsurată prin Indicele

Dermatologic privind Calitatea Vieții (DLQI, studiile HS-I și HS-II), ale satisfacției globale a pacientului față de tratamentul medicamentos, măsurată prin Chestionarul de Satisfacție a pacientului – legat de medicamente (TSQM; studiile HS-I și HS-II), precum și ale sănătății fizice, măsurată prin scorul componentei fizice a SF-36 (studiul HS-I).

La pacienții cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg pe săptămână în săptămâna 12, rata HiSRC în săptămâna 36 a fost mai mare la pacienții care au continuat adalimumab săptămânal decât la pacienții la care frecvența dozei a fost redusă la o dată la două săptămâni sau la care tratamentul a fost întrerupt (vezi Tabelul 13).

Tabelul 13
Procentul pacienților^a care au atins HisCR^b în săptămânile 24 și 36 după schimbarea tratamentului de la adalimumab administrat săptămânal în săptămâna 12

	Placebo (întrerupere tratament) N = 73	Adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni N = 70	Adalimumab 40 mg săptămânal N = 70
Săptămâna 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Săptămâna 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
^c Pacienți cu cel puțin un răspuns parțial la adalimumab 40 mg săptămânal după 12 săptămâni de tratament. ^d Pentru pacienții care au îndeplinit criteriile specifice protocolului pentru pierderea răspunsului sau absența oricărei ameliorări s-a solicitat ieșirea din studii și au fost numărați ca pacienți fără răspuns la tratament.			

În rândul pacienților care au răspuns cel puțin parțial în săptămâna 12 și care au primit tratament săptămânal continuu cu adalimumab, rata HiSRC a fost de 68,3 % în săptămâna 48 și de 65,1 % în săptămâna 96. Tratamentele pe perioade mai lungi cu adalimumab 40 mg săptămânal timp de 96 de săptămâni nu au evidențiat noi aspecte legate de siguranță.

Printre pacienții al căror tratament cu adalimumab a fost întrerupt în săptămâna 12 în studiile HS-I și HS-II, la 12 săptămâni după reintroducerea adalimumabului 40 mg săptămânal, rata HiSRC a revenit la niveluri similare cu cele observate înainte de întrerupere (56,0 %).

Boală Crohn

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate la peste 1500 pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Crohn (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii placebo-controlate, dublu-orb, randomizate. Au fost permise doze fixe concomitente de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare și 80% din pacienți au primit în continuare cel puțin unul dintre aceste medicamente.

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC <150) a fost evaluată în două studii, studiul BC I (CLASSIC I) și studiul BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizați 299 de pacienți fără antagoniști TNF; placebo în săptămâna 0 și 2, 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 și 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2. În studiul BC II, 325 de pacienți care nu au răspuns sau au avut intoleranță la infliximab au fost randomizați să primească ori 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 sau placebo în săptămâna 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studii și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menținerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854 pacienți au primit deschis 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienții au fost

randomizați cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în săptămâna 4 au fost stratificați și analizați separat de cei care nu au răspuns clinic în săptămâna 4. Scăderea treptată a dozelor administrate în cadrul tratamentului cu corticosteroizi a fost permisă după săptămâna 8.

Inducerea remisiunii și ratele răspunsului din studiile BC I și BC II sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabelul 14
Inducerea remisie clinice și răspunsul (Procentul pacienților)

	Studiul BC I Pacienți care nu au primit infliximab			Studiul BC II Pacienți care au primit anterior infliximab	
	Placebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Răspuns clinic (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Toate valorile p sunt comparații pereche ale rapoartelor adalimumab *versus* placebo

*p < 0,001

**p < 0.01

Rate de remisie asemănătoare s-au observat în săptămâna 8 la tratamentele de inițiere cu 160/80 mg și 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacții adverse.

În studiul BC III, în săptămâna 4, 58 % (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Din cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48 % au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisie și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 15. Rezultatele remisie clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniștii TNF.

În săptămâna 56, s-a observat o scădere semnificativă statistic a numărului de spitalizări cauzate de boală și a numărului de intervenții chirurgicale la grupul tratat cu adalimumab comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Tabelul 15
Menținerea remisie clinice și răspunsul (Procentul pacienților)

	Placebo	40 mg adalimumab o dată la două săptămâni	40 mg adalimumab săptămânal
Săptămâna 26	N=170	N=172	N=157
Remisie clinică	17 %	40 %*	47 %*
Răspuns clinic (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienți cu remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Săptămâna 56	N=170	N=172	N=157
Remisie clinică	12 %	36 %*	41 %*
Răspuns clinic (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienți cu remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

*p < 0.001 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

**p < 0.02 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

^a Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienții care nu au răspuns în săptămâna 4, 43 % dintre pacienții care au primit în continuare adalimumab, au răspuns până în săptămâna 12, comparativ cu 30 % dintre pacienții care au primit în continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienți care nu au răspuns până în săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului până în săptămâna 12. Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct 4.2).

117 din 276 pacienți din studiul BC I și 272 din 777 de pacienți din studiile BC II și III au fost monitorizați pe o perioadă de 3 ani de tratament deschis cu adalimumab. 88 și respectiv 189 pacienți au continuat să fie în remisie clinică. La 102 și respectiv 233 de pacienți s-a menținut răspunsul clinic (CR-100).

Calitatea vieții

În studiile BC I și BC II, îmbunătățirea semnificativă statistic a indicelui total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale privind semnele inflamatorii specifice bolii (IBDQ) a fost atinsă în săptămâna 4 la pacienții randomizați cu adalimumab 80/40 mg și 160/80 mg, comparativ cu placebo și a fost semnalată, de asemenea, în studiul BC III, în săptămâna 26 și 56 la pacienții din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Colită ulcerativă

În studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, au fost evaluate siguranța și eficacitatea utilizării dozelor multiple de adalimumab la pacienți adulți cu colită ulcerativă acută forma moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3).

În studiul CU-I, 390 pacienții randomizați care nu au utilizat anterior tratament cu antagoniști TNF, li s-a administrat fie placebo în săptămâna 0 și 2, o doză adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de 80 mg în săptămâna 2, fie o doză adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2. După săptămâna 2, pacienții din ambele brațe cu adalimumab au utilizat 40 mg o dată la două săptămâni. Remisia clinică (definită ca scor Mayo ≤ 2 , cu niciun subscor > 1) a fost evaluată în săptămâna 8.

În studiul CU-II, 248 pacienți au utilizat adalimumab 160 mg în săptămâna 0, 80 mg în săptămâna 2 și, după aceea, 40 mg o dată la două săptămâni, și 246 pacienți au utilizat placebo. Rezultatele clinice pentru inițierea remisiei au fost evaluate în săptămâna 8 și pentru menținerea remisiei în săptămâna 52.

În studiul CU-I (18 % versus 9 % respectiv, $p=0,031$) și studiul CU-II (17 % versus 9 % respectiv, $p=0,019$), pacienții cărora li s-a administrat la inițiere adalimumab 160/80 mg au obținut remisie clinică versus placebo în săptămâna 8 într-un procent mai mare semnificativ statistic. În studiul CU-II, numărul pacienților care au utilizat tratament cu adalimumab 21/41 (51 %) și care erau în remisie în săptămâna 8, au fost în remisie și în săptămâna 52.

Rezultatele studiului UC-II pentru populația totală sunt prezentate în Tabelul 16.

Tabelul 16.
Răspuns, remisie și vindecarea mucoasei în studiul CU-II
(Procentul pacienților)

	Placebo	Adalimumab 40 mg la două săptămâni
Săptămâna 52	N=246	N=248
Răspuns clinic	18 %	30 %*
Remisie clinică	9 %	17 %*
Vindecarea mucoasei	15 %	25 %*

Remisie fără steroizi pentru $\geq$ 90 zile ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Săptămânile 8 și 52		
Răspuns susținut	12 %	24 %**
Remisie susținută	4 %	8 %*
Vindecarea mucoasei susținută	11 %	19 %*

Remisia clinică este scor Mayo ≤ 2 cu niciun subscor > 1 ;

Răspunsul clinic reprezintă scăderea scorului Mayo cu ≥ 3 puncte și ≥ 30 % față de valoarea inițială, plus scăderea subscorului de sângerare rectală [SSR] cu ≥ 1 sau o valoare absolută a SSR de 0 sau 1;

*p < 0,05 pentru adalimumab *versus* perechile de comparație placebo

**p < 0,001 pentru adalimumab *versus* perechile de comparație placebo

^a Pentru aceia care au utilizat inițial corticosteroizi

Dintre acei pacienți care în săptămâna 8 au avut un răspuns clinic, în săptămâna 52, 47 % au răspuns la tratament, 29 % au fost în remisie, 41 % au avut mucoasa intestinală vindecată și 20 % au fost în remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile.

În studiul CU-II, aproximativ 40 % dintre pacienți nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF infliximab. Eficacitatea adalimumab la acei pacienți a fost scăzută comparativ cu cea la pacienții care nu au utilizat anterior anti-TNF. Din numărul pacienților care nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF, 3 % a obținut remisia în săptămâna 52 în grupul care a utilizat placebo și 10 % în grupul tratat cu adalimumab.

Pacienții din studiile UC- I și UC-II au avut opțiunea să fie înrolați într-un studiu deschis extins pe termen lung (CU III). După 3 ani de tratament cu adalimumab, 75 % (301/402) au continuat să fie în remisie clinică conform scorului parțial Mayo.

Rata spitalizării

Pe perioada a 52 de săptămâni, în studiile CU-I și CU-II s-au observat rate scăzute ale spitalizării din orice cauze și legate de CU pentru brațul de pacienți tratați cu adalimumab comparativ cu brațul de pacienți tratați cu placebo. În grupul pacienților tratați cu adalimumab, numărul spitalizărilor din orice cauze a fost 0,18 pe an-pacient *comparativ cu* 0,26 pe an-pacient în grupul de pacienți tratați cu placebo și cifrele corespunzătoare pentru spitalizările legate de CU au fost de 0,12 pe an-pacient *comparativ cu* 0,22 pe an-pacient.

Calitatea vieții

În studiul CU-II, tratamentul cu adalimumab a avut ca rezultat îmbunătățirea scorului Chestionarului Bolilor Inflamatorii Intestinale (IBDQ).

Uveită

În două studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate (UV I și II) au fost evaluate siguranța și eficacitatea adalimumab la pacienți adulți cu panuveită posterioară, intermediară, non-infecțioasă, excluzându-se pacienții cu uveită anterioară izolată. Pacienții au primit placebo sau adalimumab cu o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. S-a acceptat administrarea concomitentă a unui imunosupresor non-biologic în doze fixe.

Studiul UV I a evaluat 217 pacienți cu uveită activă chiar dacă au primit tratament cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală în doză de 10 până la 60 mg/zi). Toți pacienții au primit la data înrolării în studiu o doză standardizată de prednison de 60 mg/zi la 2 săptămâni, urmată de un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în

săptămâna 15.

Studiul UV II a evaluat 226 de pacienți cu uveită inactivă care au necesitat la momentul inițial tratament cronic cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală 10 până la 35 mg/zi) pentru controlul bolii. Pacienții au urmat ulterior un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în săptămâna 19.

În ambele studii, criteriul final principal privind eficacitatea a fost „timpul până la apariția eșecului la tratament”. Eșecul la tratament a fost definit ca fiind rezultatul mai multor elemente luând în considerare coriorretinita inflamatorie și/sau leziunile vasculare inflamatorii retiniene, celularitatea camerei anterioare (CA), corpului vitros (CV) și acuitatea vizuală optimă corectată (AVCO).

Pacienții care au terminat Studiul UV I și UV II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-o extensie a unui studiu necontrolat pe termen lung cu o durată planificată inițial de 78 de săptămâni. Pacienților li s-a permis să continue utilizarea medicamentului de studiu după săptămâna 78 până când au putut avea acces la adalimumab.

Răspunsul clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi Tabelul 17). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumabului asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 1).

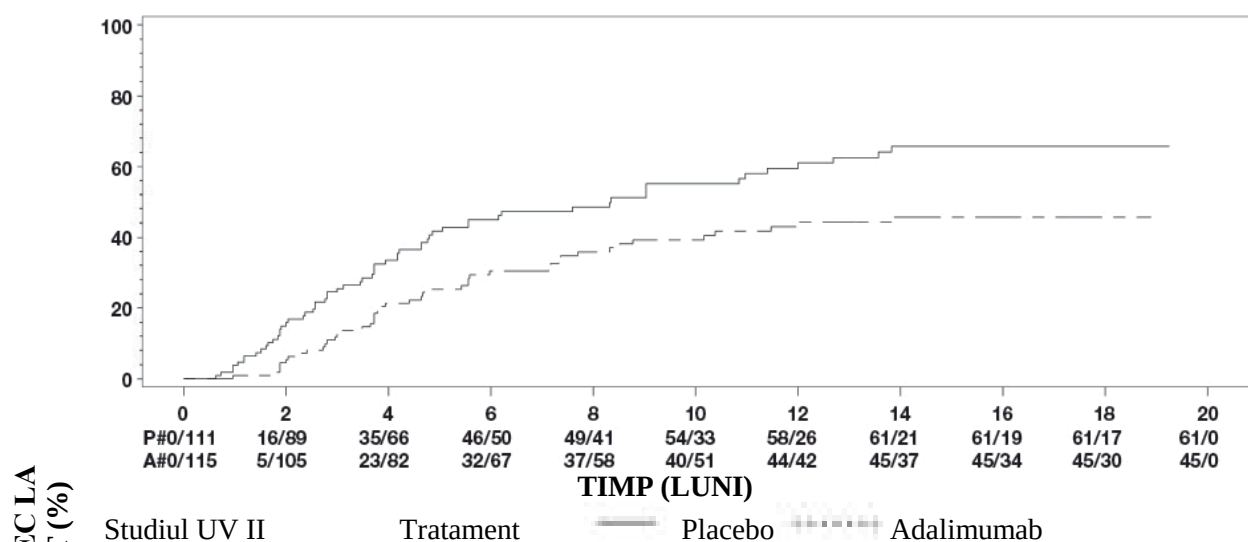
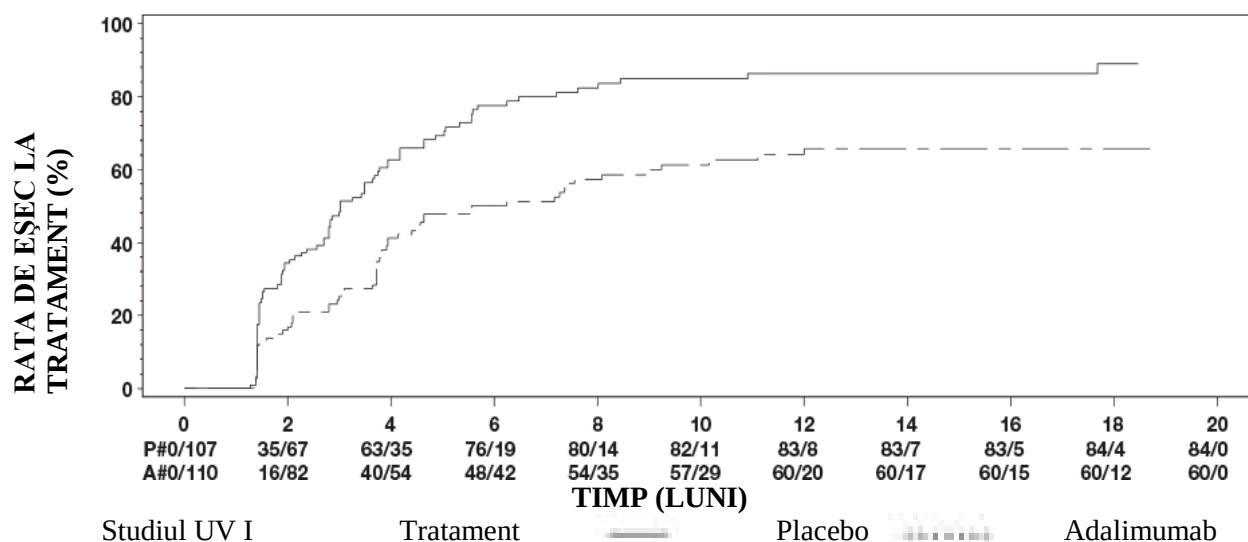
Tabelul 17
Timpul până la apariția eșecului la tratament în studiile UV I și UV II

Analiză tratament	N	Eșec N (%)	Timp median până la eșec (luni)	IR ^a	IC 95% pentru IR ^a	valoarea p ^b
timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în studiul UV I						
Analiză primară (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în studiul UV II						
Analiză primară (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

Notă: Eșecul la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I), sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

- ^a IR (indice de risc) pentru adalimumab, comparativ cu placebo, cu privire la reducerea proporțională a riscului, având ca factor tratamentul
- ^b Valoare p bilaterală din testul de tip log rank.
- ^c NE = nu pot fi estimate. Mai puțin de jumătate din subiecții cu risc au avut un eveniment.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I) sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II)



P# = Placebo (Număr al evenimentelor/Număr la Risc); A# = Adalimumab (Număr al evenimentelor/Număr la Risc).

În studiul UV I s-au observat, pentru fiecare componentă a eșecului la tratament, diferențe semnificative statistic în favoarea adalimumab comparativ cu placebo. În studiul UV II, s-au observat diferențe semnificative statistic doar pentru acuitatea vizuală, dar celelalte componente au fost din punct de vedere numeric în favoarea adalimumab.

Din cei 424 de subiecți incluși în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a studiilor UV I și UV II, 60 de subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale de cataractă sau vitrectomiei) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74 %) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3 %) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii active, celularitatea CA $\leq 0,5$ +, CV $\leq 0,5$ +) utilizând concomitent corticosteroizi în doze $\leq 7,5$ mg pe zi iar 178 (66,2 %) au fost în stare de repaus fără utilizare de corticosteroizi. În săptămâna 78 AVCO a fost fie îmbunătățită, fie menținută (deteriorare < 5 litere) la 88,6% din cazuri. Datele după Săptămâna 78 au fost în general în concordanță cu aceste rezultate, dar numărul de subiecți înrolați a scăzut după această dată. În general, dintre pacienții care au întrerupt studiul, 18 % au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse și 8 % din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

Calitatea vieții

Rezultatele raportate de către pacienți cu privire la funcția vizuală au fost măsurate, în ambele studii clinice, folosindu-se chestionarul NEI VFQ-25. În studiul UV I, majoritatea subscorurilor au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric, cu diferențe medii semnificative statistic pentru acuitatea vizuală în general, durerea oculară, vederea de aproape, sănătatea mintală și scorul total și, în studiul UV II, pentru acuitatea vizuală în general și sănătatea mintală. În studiul UV I, efectele legate de acuitatea vizuală nu au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric pentru vederea cromatică și, în studiul UV II, pentru vederea cromatică, vedere periferică și vederea de aproape.

Imunogenitate

Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezența anticorpilor anti-adalimumab și apariția evenimentelor adverse.

Pacienții din Studiile I, II și III privind poliartrita reumatoidă au fost testați repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 și luna 12, în vederea depistării apariției anticorpilor față de adalimumab. În studiile pivot, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 5,5% (58/1053) dintre pacienți tratați cu adalimumab, față de 0,5% (2/370) cărora li se administra placebo. În cazul pacienților cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidența a fost de 12,4%, față de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

La pacienții cu boala Crohn, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 7/269 subiecți (2,6%), iar la pacienții cu colită ulcerativă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 19/487 subiecți (3,9%).

La pacienții adulți cu psoriazis, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 77/920 subiecți tratați cu adalimumab în monoterapie (8,4%).

La pacienții adulți cu placarde psoriazice care au urmat tratament de lungă durată cu adalimumab administrat în monoterapie și care au participat la studiul privind întreruperea și reluarea tratamentului, incidența anticorpilor anti-adalimumab după reluarea tratamentului (11 din 482 subiecți, 2,3%) a fost similară cu incidența anticorpilor observată înainte de întreruperea tratamentului (11 din 590 subiecți, 1,9%).

La pacienții cu hidradenită supurativă moderată până la severă, anticorpi anti-adalimumab au fost identificați la 10/99 subiecți (10,1%) cărora li s-a administrat adalimumab.

La pacienții copii și adolescenți cu boală Crohn activă, forma moderată până la severă, incidența apariției anticorpilor anti-adalimumab la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3,3%.

La pacienții adulți cu uveită non-fecțioasă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 4,8% (12/249) dintre pacienții cărora li s-a administrat adalimumab.

La pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă activă, forma moderată până la severă, rata de dezvoltare a anticorpilor anti-adalimumab la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3%.

Deoarece analiza imunogenității este specifică medicamentului, comparația ratelor apariției anticorpilor cu cele pentru celelalte medicamente nu este relevantă.

Copii și adolescenți

Hidradenita supurativă la adolescenți

Nu s-au desfășurat studii clinice cu adalimumab la pacienți adolescenți cu HS. Eficacitatea adalimumab pentru tratamentul pacienților adolescenți cu HS este preconizată pe baza unei relații de eficacitate și expunere demonstrată la pacienții adulți cu HS și pe probabilitatea ca evoluția bolii, fiziopatologia și efectele medicamentelor să fie substanțial asemănătoare cu cele observate la adulți, la aceleași niveluri de expunere. Siguranța dozei recomandate de adalimumab la populația de adolescenți cu HS se bazează pe profilul de siguranță al adalimumabului observat la pacienții adulți, adolescenți și copii, la doze similare sau cu administrare mai frecventă (vezi pct. 5.2).

Boala Crohn la copii și adolescenți

Adalimumabul a fost evaluat într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului de inducție și de întreținere cu doze în funcție de greutatea corporală (< 40 kg sau ≥ 40 kg) la 192 de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn (BC) moderată până la severă, definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor > 30. Era necesar ca pacienții să nu fi răspuns la tratamentul convențional (inclusiv un corticosteroid și/sau un imunomodulator) pentru BC. De asemenea, pacienții puteau să fi prezentat anterior pierdere a răspunsului sau să aibă intoleranță la infliximab.

La toți pacienții s-a administrat tratament de inducție, în regim deschis, cu o doză în funcție de greutatea lor corporală inițială: 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 pentru pacienții ≥ 40 kg și 80 mg și 40 mg, respectiv, pentru pacienții < 40 kg.

În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în funcție de greutatea corporală la timpul respectiv, să le fie administrată fie doza redusă, fie doza standard de întreținere, după cum este prezentat în Tabelul 18.

Tabelul 18 Tratament de întreținere

Greutateapacientului	Doză redusă	Dozăstandard
< 40 kg	10 mg la două săptămâni	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	20 mg la două săptămâni	40 mg la două săptămâni

Rezultatele eficacității

Criteriul principal final de evaluare a fost remisia clinică în săptămâna 26, definită ca scorul IABC ≤ 10.

Remisia clinică și răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC cu cel puțin 15 puncte față de valoarea inițială) sunt prezentate în Tabelul 19. Rata de întrerupere a terapiei cu corticosteroizi sau medicamente imunomodulatoare este prezentată în Tabelul 20.

Tabelul 19			
Studiul BC la copii și adolescenți			
Remisie clinică și Răspuns IABC			
	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni N = 93	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni N = 95	Valoarea p*
Săptămâna 26			
Remisie clinică	38,7 %	28,4 %	0,075
Răspuns clinic	59,1 %	48,4 %	0,073
Săptămâna 52			

Remisie clinică	33,3 %	23,2 %	0,100
Răspuns clinic	41,9 %	28,4 %	0,038
* valoare p pentru doza standard de comparație versus doza redusă.			

Tabelul 20 Studiul BC la copii și adolescenți Întreruperea terapiei cu corticosteroizi sau medicamente imunomodulatoare și remisia fistulei			
	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni	valoarea P¹
Întreruperea terapiei cu corticosteroizi	N= 33	N=38	
Săptămâna 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Săptămâna 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Întreruperea terapiei cu imunomodulatoare²	N=60	N=57	
Săptămâna 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistulei³	N=15	N=21	
Săptămâna 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Săptămâna 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ valoare p de comparație pentru doza standard versus doza redusă.

² Tratamentul cu medicamente imunosupresoare a putut fi întrerupt numai în sau după săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului, dacă pacientul a întrunit criteriul de răspuns clinic.

³ Definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul inițial la cel puțin 2 vizite consecutive post-inițiale

Creșteri semnificative statistic (ameliorare) față de valorile inițiale în săptămâna 26 și 52 în ceea ce privește Indicele de Masă Corporală și viteza de creștere în înălțime au fost observate la ambele grupuri de tratament.

De asemenea, în ambele grupuri de tratament au fost observate ameliorări statistice și clinice semnificative față de valorile inițiale pentru parametri de calitate a vieții (inclusiv IMPACT III).

O sută de pacienți (n= 100) din studiul BC la copii și adolescenți au continuat într-un studiu deschis de extensie pe termen lung. După 5 ani de tratament cu adalimumab, 74,0 % (37/50) din cei 50 pacienți rămași în studiu au continuat să fie în remisiune clinică și 92,0 % (46/50) din pacienți au continuat să aibă un răspuns clinic conform IABC.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, la 93 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu colită ulcerativă moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3 puncte, confirmat prin endoscopie citită central), care nu au avut un răspuns adecvat sau care aveau intoleranță la tratamentul convențional. Aproximativ 16% dintre pacienții din studiu nu au răspuns la tratamentul anti-TNF anterior. Pacienților cărora li s-au administrat corticosteroizi la înscriere li s-a permis să reducă tratamentul cu corticosteroizi după Săptămâna 4.

În perioada de inducție a studiului, 77 de pacienți au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a li se administra tratament cu adalimumab în regim dublu-orb, la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2; sau o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și doza de 1,2 mg/kg

(maximum 80 mg) în Săptămâna 2. La ambele grupuri s-a administrat doza de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6. După o modificare a protocolului studiului, la ceilalți 16 pacienți care s-au înscris în perioada de inducție s-a administrat tratament în regim deschis cu adalimumab, la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2.

În săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform scorului parțial Mayo (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥ 2 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a li se administra tratament de întreținere, în regim dublu-orb cu adalimumab la o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână sau o doză de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni. Înainte de modificarea protocolului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform PMS au fost randomizați pentru a li se administra placebo, dar nu au fost incluși în analiza de confirmare a eficacității.

Reactivarea bolii a fost definită ca o creștere a PMS de cel puțin 3 puncte (la pacienții cu PMS de 0 până la 2 în Săptămâna 8), de cel puțin 2 puncte (la pacienții cu PMS de 3 până la 4 în Săptămâna 8) sau de cel puțin 1 punct (la pacienții cu PMS de 5 până la 6 în Săptămâna 8).

Pacienții care au îndeplinit criteriile pentru reactivarea bolii în sau după Săptămâna 12 au fost randomizați pentru a li se administra o doză de re-inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) sau o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) și au continuat să utilizeze ulterior doza de întreținere respectivă.

Rezultatele privind eficacitatea

Criteriile finale principale de evaluare a studiului au fost remisia clinică conform PMS (definită ca PMS ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 8 și remisia clinică conform FMS (scorul complet Mayo) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform PMS în Săptămâna 8.

Ratele de remisie clinică conform PMS în Săptămâna 8 pentru pacienții din fiecare grup cu doză de inducție de adalimumab în regim dublu-orb sunt prezentate în Tabelul 21.

Tabelul 21: Remisia clinică conform PMS la 8 săptămâni

	Adalimumab^a Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N=30	Adalimumab^{b, c} Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 N=47
Remisie clinică	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și adalimumab 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și adalimumab 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^c Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și doza de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 Nota 1: la ambele grupuri cu doză de inducție s-a administrat doza de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6 Nota 2: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriul final de evaluare		

În Săptămâna 52, remisia clinică conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, răspunsul clinic conform FMS (definit ca o scădere a scorului Mayo ≥ 3 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea

inițială) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, vindecarea mucoasei conform FMS (definită ca un scor endoscopic Mayo ≤ 1) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, remisia clinică conform FMS la pacienții în remisie în Săptămâna 8 și proporția subiecților în remisie fără corticosteroizi conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8 au fost evaluate la pacienții cărora li s-au administrat doze de întreținere de adalimumab în regim dublu-orb de maximum 40 mg la două săptămâni (0,6 mg/kg) și de maximum 40 mg în fiecare săptămână (0,6 mg/kg) (Tabelul 22).

Tabelul 21: Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni

	Adalimumab^a Maximum 40 mg la două săptămâni N=31	Adalimumab^b Maximum 40 mg în fiecare săptămână N=31
Remisie clinică la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Răspuns clinic la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Vindecarea mucoasei la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisie clinică la pacienții în remisie conform PMS în Săptămâna 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisie fără corticosteroizi la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8 ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână ^c La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial Notă: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52		

Criteriile de evaluare exploratorie suplimentare privind eficacitatea au inclus răspunsul clinic conform Indexului de activitate al colitei ulcerative la copii și adolescenți (PUCAI) (definit ca o scădere a PUCAI ≥ 20 de puncte față de valoarea inițială) și remisia clinică conform PUCAI (definită ca PUCAI < 10) în Săptămâna 8 și Săptămâna 52 (Tabelul 23).

Tabelul 23: Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI

	Săptămâna 8	
	Adalimumab^a Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N=30	Adalimumab^{b,c} Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 N=47
Remisie clinică conform PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Răspuns clinic conform PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Săptămâna 52	
	Adalimumab^d	Adalimumab^e

	Maximum 40 mg la două săptămâni N=31	Maximum 40 mg în fiecare săptămână N=31
Remisie clinică conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Răspuns clinic conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și adalimumab 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și adalimumab 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^c Fără a include doza de inducție în regim deschis de adalimumab de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și doza de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână Nota 1: la ambele grupuri cu doză de inducție s-a administrat doza de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6 Nota 2: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriile finale de evaluare Nota 3: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a li se administra tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52		

Dintre pacienții tratați cu adalimumab la care s-a administrat tratament de re-inducție în timpul perioadei de întreținere, 2/6 (33%) au obținut un răspuns clinic conform FMS în Săptămâna 52.

Calitatea vieții

S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPACT III și pentru scorurile WPAI (Scăderea productivității muncii și limitarea activităților) la grupurile tratate cu adalimumab.

S-au observat creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale vitezei de creștere în înălțime la grupurile tratate cu adalimumab și creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale indicelui de masă corporală la subiecții cărora li s-a administrat o doză mare de întreținere de maximum 40 mg (0,6 mg/kg) în fiecare săptămână.

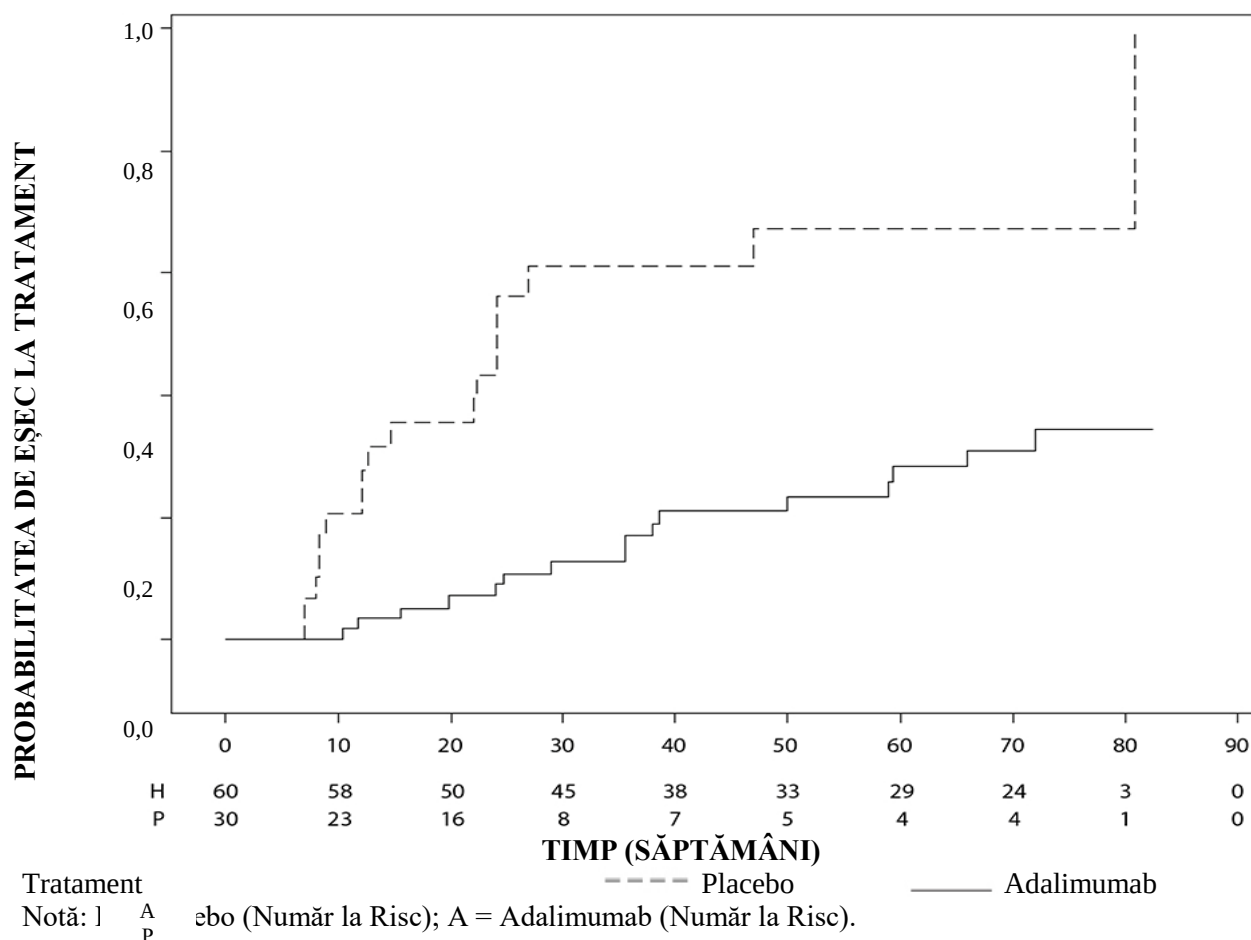
Uveită la copii

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu AJI asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă activă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. Pacienților li s-a administrat fie placebo, fie adalimumab 20 mg (dacă aveau < 30 kg) sau adalimumab 40 mg (dacă aveau ≥ 30 kg) la două săptămâni asociat cu doza lor inițială de metotrexat. Criteriul final principal de evaluare a fost „timpul până la apariția eșecului la tratament”. Criteriile care au caracterizat eșecul la tratament au fost agravarea sau non-ameliorarea susținută a inflamației oculare, ameliorarea parțială cu dezvoltarea comorbidităților oculare susținute sau agravarea comorbidităților oculare, utilizarea neautorizată a medicamentelor concomitente și oprirea tratamentului pe o perioadă lungă de timp.

Răspuns clinic

Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 2, $p < 0,0001$ din testul de tip log rank). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții la care s-a administrat placebo, în timp ce la subiecții tratați cu adalimumab, timpul median până la apariția eșecului la tratament nu a putut fi estimat, deoarece mai puțin de jumătate dintre acești subiecți au prezentat eșec la tratament. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75 % față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc ($RR = 0,25$ [ÎI 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în studiul privind uveita la copii și adolescenți



5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbția și distribuția adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64 %. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 și 10 mg/kg, concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~ 40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră, volumul de distribuție (Vss) a variat între 5 și 6 litri, iar timpul de înjumătățire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentrațiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulți pacienți cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96 % din concentrațiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă (PR), media concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 μg/ml (fără administrarea concomitentă de metotrexat) și respectiv de 8 până la 9 μg/ml (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentrațiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporțional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 și 80 mg la două săptămâni și săptămânal.

La pacienții adulți cu psoriazis, media la starea de echilibru a concentrației minime a fost de 5 μg/ml în

timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni în monoterapie.

Pacienții adulți cu hidradenită supurativă care au primit o doză de 160 mg adalimumab în săptămâna 0 urmată de 80 mg în săptămâna 2 au atins concentrații serice ale adalimumab de aproximativ 7 µg/ml până la 8 µg/ml în săptămâna 2 și săptămâna 4. În timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg săptămânal, media la starea de echilibru a concentrației minime din săptămâna 12 până în săptămâna 36 a fost de aproximativ 8 µg/ml până la 10 µg/ml.

Expunerea la adalimumab a pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți copii în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). La pacienții adolescenți cu HS doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. Deoarece expunerea la adalimumab poate fi influențată de greutate, adolescenții care au greutate mai mare și care nu au un răspuns corespunzător pot să beneficieze de doza recomandată la adulți de 40 mg săptămânal.

La pacienții cu boala Crohn, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 µg/ml de inițiere la doza de încărcare adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg în săptămâna 2. La pacienții cu boala Crohn, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 µg/ml de inițiere la doza de încărcare adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2. S-a observat la pacienții cu boală Crohn care au primit o doză de întreținere adalimumab 40 mg la două săptămâni, o medie a concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 µg/ml.

La pacienții copii și adolescenți cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducție de tip deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în săptămânile 0 și respectiv 2, în funcție de greutatea corporală cu limita de 40 kg. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în grupuri de tratament de întreținere în funcție de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg la două săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media ($\pm$ DS) concentrațiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost $15,7 \pm 6,6$ µg/ml pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) și $10,6 \pm 6,1$ µg/ml pentru pacienții < 40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienții care au menținut tratamentul randomizat, media ($\pm$ DS) concentrațiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost $9,5 \pm 5,6$ µg/ml pentru grupul cu doză standard și $3,5 \pm 2,2$ µg/ml pentru grupul cu doză redusă. Concentrațiile medii minime au fost menținute la pacienții care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienții care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, concentrațiile serice medii ($\pm$ DS) ale adalimumab în săptămâna 52 au fost de $15,3 \pm 11,4$ g/mL (40/20 mg, săptămânal) și de $6,7 \pm 3,5$ g/mL (20/10 mg, săptămânal).

În timpul perioadei de inițiere a tratamentului, la pacienții cu colită ulcerativă, o doză de încărcare adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2 a determinat concentrații plasmatice minime ale adalimumab de aproximativ 12 µg/ml. La pacienții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat o doză de întreținere adalimumab 40 mg la două săptămâni, s-au observat concentrații minime medii la starea de echilibru de aproximativ 8 µg/ml.

După administrarea subcutanată a unei doze în funcție de greutatea corporală de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni la copii și adolescenți cu colită ulcerativă, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, a fost de $5,01 \pm 3,28$ µg/ml în Săptămâna 52. Pentru pacienții cărora li s-a administrat o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, ($\pm$ SD) a fost de $15,7 \pm 5,60$ µg/ml în Săptămâna 52.

La pacienții adulți cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg la două săptămâni în săptămâna 1, a avut ca rezultat concentrații medii la starea de

echilibru de aproximativ 8 până la 10 µg/ml.

Expunerea la adalimumab a pacienților copii și adolescenți cu uveită a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți pediatrici în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în cazul utilizării unei doze de încărcare la copii cu vârsta < 6 ani. Datele anticipate privind expunerile indică faptul că, în absența metotrexatului, doza de încărcare poate duce la o creștere inițială a expunerii sistemice.

Modelarea și simularea farmacocinetică și farmacodinamică a populației au anticipat expunerea și eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienții tratați cu 80 mg la două săptămâni atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg în fiecare săptămână (inclusiv pacienți adulți cu PR, HS, CU, BC sau Ps, și pacienți copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg cu BC și CU).

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

Pe baza datelor din studiile clinice efectuate la pacienții cu AJI (AJIp și AAE), s-a stabilit o relație expunere-răspuns între concentrațiile plasmatice și răspunsul ACR 50 pediatric. Concentrația plasmatică aparentă a adalimumab care determină jumătate din probabilitate maximă de răspuns ACR 50 pediatric (EC50) a fost de 3 µg/ml (ÎI 95%: 1-6 µg/ml).

Relația expunere-răspuns între concentrația de adalimumab și eficacitate la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic sever a fost stabilită pentru PASI 75 și respectiv PGA normal sau minim. PASI 75 și PGA normal sau minim au crescut cu creșterea concentrației de adalimumab, ambele cu o EC50 aparentă similară de aproximativ 4,5 µg/ml (ÎI 95% 0,4-47,6 și respectiv 1,9-10,5).

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 de pacienți cu PR au dezvăluit o tendință către un clearance aparent mai mare al adalimumabului odată cu creșterea greutatei corporale. După ajustarea dozei în funcție de diferențele de greutate, sexul și vârsta au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentrațiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienții cu AAA măsurabili.

Insuficiență hepatică sau renală

Adalimumabul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doză unică, după doze repetate și genotoxicitatea.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluției perinatale a fost efectuat la maimuțe cynomolgus cu doze de 0, 30 și 100 mg/kg (9-17 maimuțe/grup) și nu a evidențiat leziuni ale fetilor datorate administrării de adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate și nici o evaluare standard a fertilității și a toxicității postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucișată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor și din cauza prezenței unor anticorpi neutralizanți la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic
Acetat de sodiu trihidrat
Glicină
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută sau stiloul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Seringa preumplută Yuflyma sau stiloul preumplut poate fi depozitat la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o perioadă de până la 31 de zile. Seringa preumplută sau stiloul preumplut trebuie să fie ferit de lumină și aruncat dacă nu este utilizat în perioada de 31 de zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție injectabilă într-o seringă preumplută (sticlă de tip I) cu piston opritor (cauciuc bromobutilic) și un ac cu un suport de ac (elastomer termoplastic).

Pachete de:

- 1 seringă preumplută (0,8 ml soluție sterilă) cu 2 tampoane alcool.

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

Seringa este confecționată din sticlă de tip I cu piston opritor (cauciuc bromobutilic) și un ac cu un suport de ac (elastomer termoplastic).

Pachete de:

- 1 seringă preumplută cu apărătoare pentru ac (0,8 ml soluție sterilă) cu 2 tampoane alcool.

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Soluție injectabilă în stilou preumplut pentru administrare la pacienți, care conține o seringă preumplută. Seringa din interiorul stiloului este confecționată din sticlă de tip I cu piston opritor (cauciuc bromobutilic) și un ac cu suport pentru ac (elastomer termoplastic).

Pachete de:

- 1 stilou preumplut (0,8 ml soluție sterilă) cu 2 tampoane alcool.
- 3 stilouri preumplute (0,8 ml soluție sterilă) cu 4 tampoane alcool.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungaria

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

EU/1/20/1513/015

EU/1/20/1513/016

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yuflyma 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Yuflyma 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută doză unică de 0,2 ml conține adalimumab 20 mg.

Adalimumab este un anticorp monoclonal uman recombinant produs în celulele ovariene de hamster chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la brun deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Yuflyma în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, la pacienți cu vârsta începând de la 2 ani, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat. Yuflyma poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat (vezi pct. 5.1 pentru eficacitatea în monoterapie). Nu a fost studiată utilizarea adalimumab la pacienți cu vârsta sub 2 ani.

Artrită asociată entezitei

Yuflyma este indicat în tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional sau care au intoleranță la acest tratament (vezi pct. 5.1).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Yuflyma este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic

și fototerapii.

Boală Crohn la copii și adolescenți

Yuflyma este indicat pentru tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la copii (de la vârsta de 6 ani) atunci când nu au răspuns la tratamentul convențional, inclusiv la tratamentul nutrițional inițial și la medicamente corticosteroidiene și/sau imunosupresoare, sau la pacienții care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Copii și adolescenți cu uveită

Yuflyma este indicat pentru tratamentul uveitei anterioare non-infecțioase cronice la copii cu vârsta începând de la 2 ani, care nu au avut un răspuns adecvat sau au intoleranță la tratamentul convențional, sau pentru care tratamentul convențional este inadecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Yuflyma trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Yuflyma. Înainte de inițierea tratamentului cu Yuflyma, medicii oftalmologi sunt sfătuiți să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experiență în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienții tratați cu Yuflyma trebuie să primească Cardul de reamintire pentru pacient.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienții pot să-și autoadministreze Yuflyma dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat și dacă se asigură supravegherea medicală în funcție de necesități.

În timpul tratamentului cu Yuflyma, alte tratamente administrate concomitent (de exemplu, corticosteroizi și/sau medicamente imunomodulatoare) trebuie optimizate.

Doze

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la 2 ani

Doza de Yuflyma recomandată pentru pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 2 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 1). Yuflyma se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

Tabelul 1. Doza de Yuflyma pentru pacienții cu Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Greutatea pacientului	Doza
10 kg până la < 30 kg	–
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au răspuns în această perioadă.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la pacienți cu vârsta

mai mică de 2 ani.

Yuflyma poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Artrită asociată entezitei

Doza de Yuflyma recomandată pentru pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta începând de la 6 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 2). Yuflyma se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

Tabelul 2. Doza de Yuflyma la pacienți cu artrită asociată entezitei

Greutatea pacientului	Doza
15 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Adalimumab nu a fost studiat la pacienții cu artrită asociată entezitei cu vârsta mai mică de 6 ani.

Yuflyma poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Doza de Yuflyma recomandată la pacienții cu psoriazis în plăci cu vârsta cuprinsă între 4 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 3). Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 3. Doza de Yuflyma la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Greutatea pacientului	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială.
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Dacă este indicată reluarea tratamentului cu adalimumab, trebuie urmate recomandările de mai sus referitoare la doză și la durata tratamentului.

Siguranța adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci a fost evaluată pentru o perioadă medie de 13 luni.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 4 ani

Yuflyma poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Boală Crohn la copii și adolescenți

Doza de Yuflyma recomandată la pacienții cu boala Crohn cu vârsta între 6 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 4). Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 4. Doză de adalimumab la pacienții copii și adolescenți cu boala Crohn

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu săptămâna 4
< 40 kg	40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2 * În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2	40 mg la două săptămâni

Pacienții care nu au avut un răspuns adecvat, pot beneficia de creșterea dozei:

- < 40 kg: 20 mg săptămânal
- ≥ 40 kg: 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni

Continuarea tratamentului trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament până în săptămâna 12.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Yuflyma poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Copii și adolescenți cu uveită

Doza de Yuflyma recomandată la pacienții copii cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 5). Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

La copii și adolescenți cu uveită, nu există experiență în tratamentul cu adalimumab fără tratament asociat cu metotrexat

Tabelul 5. Doza de Yuflyma la pacienții copii și adolescenți cu uveită

Greutatea pacientului	Doza
< 30 kg	20 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat

Atunci când se inițiază tratamentul cu Yuflyma, o doză de încărcare de 40 mg la pacienți cu greutatea < 30 kg sau de 80 mg la pacienți cu greutatea ≥ 30 kg poate fi administrată cu o săptămână înainte de începerea tratamentului de menținere. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea unei doze de încărcare cu adalimumab la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

Pentru această indicație, utilizarea medicamentului adalimumabului la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu este relevantă.

Se recomandă ca beneficiul și riscul continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Yuflyma poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Insuficiență renală și/sau hepatică

Adalimumab nu a fost studiat în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

Mod de administrare

Yuflyma se administrează prin injecție subcutanată.

Instrucțiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Yuflyma este disponibil și sub alte forme de prezentare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.

Tuberculoză activă sau alte infecții grave cum sunt stări septice și infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea și numărul lotului produsului administrat trebuie să fie clar înregistrate.

Infecții

Pacienții care utilizează antagoniști TNF au un risc crescut de apariție a infecțiilor severe. Alterarea funcției pulmonare crește riscul de apariție a infecțiilor. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați atent în vederea detectării infecțiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul și după tratamentul cu Yuflyma. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Yuflyma nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu infecții active, inclusiv infecții cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate. Înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma, trebuie luate în considerare riscul și beneficiile tratamentului în cazul pacienților care au fost expuși la tuberculoză și a pacienților care au călătorit în zone cu risc crescut de tuberculoză sau zone endemice de micoze, cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză (vezi *Alte infecții oportuniste*).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție pe durata tratamentului cu Yuflyma trebuie monitorizați atent și supuși unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Yuflyma trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecție gravă sau sepsis și trebuie început un tratament adecvat antimicrobian sau antimicotic, până când infecția este controlată. Este necesară prudență din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Yuflyma la pacienții cu antecedente de infecții recidivante sau cu boli de fond care pot predispute la infecții, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Infecții grave

S-au raportat infecții grave, inclusiv sepsis cauzat de infecții bacteriene, micobacteriene, infecții micotice invazive, parazitare, virale, sau alte infecții oportuniste cum sunt listerioza, legioneloza și pneumocistoza, la pacienții care utilizează adalimumab.

Alte infecții grave raportate în studii clinice sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică și septicemia. S-au raportat spitalizări sau decese ca urmare a infecțiilor.

Tuberculoză

Au fost raportate cazuri de tuberculoză, inclusiv reactivarea și debutul tuberculozei la pacienții care utilizează adalimumab. Raportările includ cazuri de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (ca de exemplu forma diseminată).

Înainte de inițierea tratamentului cu Yuflyma, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea tuberculozei active și inactivă („latente”). Această evaluare trebuie să includă un control medical detaliat al pacienților, care să cuprindă antecedente privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză activă, precum și tratament imunosupresor anterior și/sau prezent. Testele de screening adecvate (de exemplu intradermoreacția la tuberculină și radiografia toracică) trebuie efectuate la toți pacienții (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea și rezultatele acestor teste să fie înregistrate pe Cardul de reamintire pentru pacient. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Yuflyma nu trebuie inițiat (vezi pct. 4.3).

În toate situațiile descrise în continuare, trebuie analizat cu atenție raportul beneficiu/risc al tratamentului.

Dacă este suspectată tuberculoza latentă, trebuie consultat un medic specialist în tratamentul tuberculozei.

Dacă este diagnosticată tuberculoza latentă, înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma trebuie inițiat

un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale

Utilizarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Yuflyma la pacienții cu mai mulți factori de risc sau cu factori de risc semnificativi pentru tuberculoză, chiar dacă testul pentru tuberculoză este negativ, precum și la pacienții cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă pentru care nu se poate confirma o perioadă corespunzătoare de tratament.

Chiar dacă s-a efectuat tratament profilactic pentru tuberculoză, au apărut cazuri de tuberculoză reactivată la pacienții tratați cu adalimumab. Unii pacienți care au fost tratați cu succes pentru tuberculoza activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu adalimumab.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Yuflyma apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate, apatie).

Alte infecții oportuniste

Au fost raportate infecții oportuniste, inclusiv infecții micotice invazive, la pacienții care utilizează adalimumab. Aceste infecții nu sunt întotdeauna recunoscute la pacienții care utilizează antagoniști TNF și acest lucru a dus la întârzieri în administrarea tratamentului adecvat, uneori având ca rezultat decesul.

Trebuie suspectată o infecție micotică invazivă în cazul pacienților care prezintă semne și simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpirații, tuse, dispnee și/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoțite sau nu de șoc și trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Yuflyma. La acești pacienți, diagnosticarea și administrarea unui tratament empiric cu antimicotice trebuie să se facă în urma consultului unui medic cu expertiză în îngrijirea pacienților cu infecții micotice invazive.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienții cărora li se administrează antagoniști de TNF, inclusiv adalimumab și care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu antigen de suprafață pozitiv). Unele cazuri au avut o evoluție letală. Înaintea inițierii tratamentului cu Yuflyma, pacienții trebuie testați din punct de vedere a prezenței infecției VHB. Pentru pacienții cu test pozitiv pentru infecția cu hepatită B, se recomandă consultul unui medic specialist cu experiență în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii VHB care necesită tratament cu Yuflyma trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele infecției active cu VHB în timpul tratamentului și câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării VHB la pacienții purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagoniști de TNF. Administrarea Yuflyma trebuie întreruptă la pacienții la care apare reactivarea hepatitei B și trebuie inițiat un tratament eficient antiviral cu tratament de susținere adecvat

Evenimente neurologice

Antagoniștii TNF, printre care și Yuflyma, au fost asociați în situații rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice și/sau a parametrilor radiologici de boală demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple și nevritei optice și de boală demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré. Medicii care prescriu tratamentul cu Yuflyma trebuie să fie prudenți în cazul pacienților cu afecțiuni demielinizante ale sistemului nervos central sau periferic, pre-existente sau cu debut recent; în cazul în care apare oricare dintre aceste afecțiuni trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Yuflyma. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară și bolile demielinizante ale sistemului

nervos central. La pacienții cu uveită intermediară non-infecțioasă, înainte de începerea tratamentului și, în mod regulat, în timpul tratamentului cu Yuflyma, trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariție.

Reacții alergice

În timpul studiilor clinice, au fost raportate rar reacții alergice grave asociate cu utilizarea adalimumabului. În timpul studiilor clinice, reacțiile alergice non-grave asociate tratamentului cu adalimumab au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente. După administrarea adalimumab, au fost raportate reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție alergică gravă, administrarea de Yuflyma trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluși 64 pacienți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab, nu s-a evidențiat scăderea hipersensibilității de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T, B, NK, efectoare, de monocite/macrofage și de neutrofile.

Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniștii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecțiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienților care au primit antagoniști TNF comparativ cu pacienții din grupul de control. Totuși, incidența a fost rară. În observațiile de după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști TNF. Există o creștere a riscului inițial privind apariția limfoamelor și a leucemiei la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă și de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariției limfoamelor, leucemiei și a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu antagoniști TNF.

După punerea pe piață, s-au raportat afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și tineri (cu vârstă de până la 22 ani) tratați cu antagoniști TNF (tratament inițiat la vârstă ≤ 18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariției afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști TNF.

După punerea pe piață au fost identificate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu adalimumab. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecțiune cu evoluție gravă și de obicei este letală. Unele dintre aceste limfoame cu celule T apărute în timpul tratamentului cu adalimumab s-au întâlnit la pacienții tineri cărora li se administra concomitent tratament cu azatioprină sau 6-mercaptopurină utilizate pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii intestinale. Trebuie luat în considerare cu atenție riscul potențial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu Yuflyma. Nu poate fi exclus riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu Yuflyma (vezi pct. 4.8).

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienți cu afecțiuni maligne în antecedente sau pacienți care au continuat tratamentul cu adalimumab după apariția de boli maligne în timpul acestui tratament. Astfel, trebuie luate precauții suplimentare atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu Yuflyma la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma și în timpul tratamentului, toți pacienții și mai ales pacienții cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienții cu psoriazis care au urmat un

tratament PUVA, trebuie examinați pentru depistarea unui eventual cancer cutanat de tip non-melanom. S-au raportat, de asemenea, cazuri de melanom și carcinom cu celule Merkel la pacienții care au utilizat un tratament cu medicamente anti-TNF, inclusiv adalimumab (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui medicament anti-TNF, infliximab, au fost raportate la pacienții tratați cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecțiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toți pacienții aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagoniști TNF la pacienții BPOC precum și la pacienții cu risc crescut pentru afecțiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Din datele actuale, nu se cunoaște dacă tratamentul cu adalimumab influențează riscul de apariție al displaziei sau al cancerului de colon. Toți pacienții cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienți cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară) sau care au avut anterior un istoric de displazie sau carcinom de colon, trebuie testați pentru displazie la intervale regulate de timp înainte de tratament și pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie și biopsie conform recomandărilor locale.

Reacții hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagoniști de TNF. În cazul folosirii adalimumab au fost raportate reacții adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toți pacienții care primesc Yuflyma trebuie atenționați să solicite imediat consult medical dacă apar semne și simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Yuflyma trebuie luată în considerare în cazul pacienților care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecți adulți cu poliartrită reumatoidă care au fost tratați cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 și la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecției de către vaccinurile cu virus viu la pacienții care primesc adalimumab.

Se recomandă ca pacienții pediatrici, dacă este posibil, să fie aduși la zi cu imunizările, în concordanță cu recomandările actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu Yuflyma.

Pacienții tratați cu Yuflyma pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuși in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu, vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima injecție de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Insuficiență cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienței cardiace congestive și creșterea mortalității determinate de insuficiența cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienței cardiace congestive la pacienții care au primit tratament cu adalimumab. Yuflyma trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Yuflyma este contraindicată în cazul insuficienței cardiace moderate până la severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Yuflyma trebuie întrerupt la pacienții la care apar simptome noi de insuficiență cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacții autoimune

Tratamentul cu Yuflyma poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu Yuflyma privind dezvoltarea bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Yuflyma dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Yuflyma și este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagoniști TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra și un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecții grave fără evidențierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacții adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept și anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea și în cazul administrării concomitente de anakinra și un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab și anakinra. (Vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea simultană a adalimumabului cu alte MARMB-uri (de exemplu anakinra și abatacept) sau alți antagoniști TNF, din cauza creșterii riscului de apariție a infecțiilor, inclusiv a infecțiilor grave și a altor potențiale interacțiuni farmacologice. (Vezi pct. 4.5).

Intervenții chirurgicale

Există experiență limitată cu privire la siguranța procedurilor chirurgicale la pacienții tratați cu adalimumab. Dacă se intenționează să se efectueze o intervenție chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire lung al adalimumab. În cazul în care un pacient necesită intervenție chirurgicală în timpul tratamentului cu Yuflyma, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecțiilor și trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experiență limitată privind siguranța la pacienții la care se efectuează artroplastie și sunt în tratament cu adalimumab.

Ocluzie intestinală

Eșecul tratamentului bolii Crohn poate indica prezența unei stricturi fibroase fixe care necesită tratament chirurgical. Datele disponibile până acum arată că tratamentul cu adalimumab nu agravează sau nu determină apariția stricturilor.

Vârstnici

La pacienții cu vârsta peste 65 ani tratați cu adalimumab, frecvența infecțiilor severe a fost mai mare (3,7%) decât la pacienții cu vârsta sub 65 ani (1,5%). Unele dintre cazuri au avut evoluție letală. Este necesară atenție deosebită în ceea ce privește riscul de infecție atunci când se tratează vârstnici.

Copii și adolescenți

Vezi pct. Vaccinări de mai sus.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,2 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Adalimumab a fost studiat la pacienți cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită psoriazică cărora li se administra adalimumab în monoterapie, cât și la pacienți care

luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când adalimumab a fost administrat împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea adalimumab în monoterapie. Administrarea adalimumab fără metotrexat a determinat creșterea formării de anticorpi, creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumab (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de adalimumab cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagoniști TNF”).

Administrarea simultană de adalimumab cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 „Administrarea simultană de MARMB biologice sau antagoniști TNF”).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile cu potențial fertil trebuie să ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate pentru a preveni apariția sarcinii și să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puțin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Yuflyma.

Sarcina

Un număr mare (aproximativ 2100) de cazuri colectate prospectiv, cu rezultate cunoscute, de sarcini la gravide expuse la adalimumab finalizate cu nașterea unui făt viu, inclusiv mai mult de 1500 de sarcini la gravide expuse în primul trimestru, nu a indicat o creștere a ratei de apariție a malformațiilor la nou-născut.

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Criteriul final principal de evaluare a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile cu PR tratate cu adalimumab și de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate cu adalimumab (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% ÎI 0,38-4,52) și 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab și 3/32 (9,4%) la femeile cu BC netratate cu adalimumab (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% ÎI 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% ÎI 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru criteriile finale secundare de evaluare, avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la naștere și infecții grave sau oportuniste, nu au existat diferențe clare între gravidele tratate cu adalimumab și cele netratate și nu s-au raportat cazuri de nou-născuți morți la naștere sau cancere. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale registrului, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului și modelul non-randomizat.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuțe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogeneză. Nu sunt disponibile date preclinice despre toxicitatea postnatală a adalimumab (vezi pct. 5.3).

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acțiunii medicamentului de inhibare a inhibării TNF α . În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

Adalimumab poate traversa bariera placentară și este prezent în serul nou născuților femeilor care au utilizat adalimumab în timpul sarcinii. În consecință, acești sugari pot prezenta un risc crescut de infecții. La sugarii care au fost expuși in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de

exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima injecție de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Informații limitate din literatura publicată indică faptul că adalimumab este excretat în laptele matern în concentrații foarte mici, cu prezența adalimumab în laptele uman la concentrații de 0,1% până la 1% din concentrația prezentă în serul matern. Administrate pe cale orală, proteinele imunoglobulinei G sunt supuse proteolizei intestinale și au o biodisponibilitate redusă. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuților/copiilor alăptați. În consecință, Yuflyma poate fi folosit în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind efectele adalimumab asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Yuflyma poate influența în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea de Yuflyma pot să apară vertij și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adalimumab a fost studiat la 9506 pacienți în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate și deschise pe o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) precum și pacienți cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă și uveită. În studii controlate pivot au fost implicați 6089 pacienți care au primit adalimumab și 3801 pacienți care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu-orb din cadrul studiilor pivot a fost de 5,9% pentru pacienții care au primit adalimumab și 5,4% pentru grupul de control.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt infecțiile (cum sunt rinofaringită, infecții ale tractului respirator superior și sinuzită), reacțiile la locul de injecție (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem), cefalee și durere musculoscheletică.

S-au raportat reacții adverse grave la adalimumab. Antagoniștii TNF, cum este adalimumab, afectează sistemul imunitar și utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecțiilor și a cancerului. S-au raportat de asemenea la utilizarea de adalimumab, infecții letale și amenințătoare de viață (inclusiv sepsis, infecții oportuniste și TB), reactivarea hepatitei B (HVB) și variate malignități (inclusiv leucemie, limfom și limfom hepatosplenic cu celule T (LHSC)).

S-au raportat de asemenea reacții grave hematologice, neurologice și autoimune. Acestea includ cazuri rare de pancitopenie, anemie aplastică, evenimente de demielinizare centrală și periferică și cazuri de lupus eritematos sistemic, manifestări asociate lupusului și sindrom Stevens-Johnson

Copii și adolescenți

În general, evenimentele adverse la copiii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară au fost asemănătoare, ca frecvență și tip, cu cele întâlnite la adulți.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Următoarea listă cu reacții adverse are la bază experiența din studiile clinice și de după punerea pe piață și este prezentată în funcție de sistemele și organele afectate, precum și de frecvență în tabelul 6: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvența, efectele adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a gravității. Au fost incluse și reacțiile adverse cu frecvența cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicații. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme și organe” apare un asterix (*) dacă se găsesc informații suplimentare și la punctele 4.3, 4.4 și 4.8.

Tabelul 6 Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Infecții și infestări*	Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator (inclusiv infecții ale tractului respirator inferior și superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită și pneumonie cu virusul herpetic)
	Frecvente	Infecții generalizate (inclusiv sepsis, candidoză și gripă), infecții intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecții cutanate și ale țesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă și herpes zoster), infecții ale urechii, infecții ale cavității bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal și infecții dentare), infecții ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecții ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecții micotice, infecții articulare
	Mai puțin frecvente	Infecții neurologice (inclusiv meningită virală), infecții oportuniste și tuberculoză (inclusiv coccidioïdomicoză, histoplasmoză și infecții cu micobacterium avium complex), infecții bacteriene, infecții oculare, diverticulită ¹⁾
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat, excluzând melanomul (inclusiv carcinomul cu celule bazale și carcinomul cu celule scuamoase), tumori benigne
	Mai puțin frecvente	Limfom**, tumori solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar și cancer tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T ¹⁾ , Carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat) ¹⁾ ,

		Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Leucopenie (inclusiv neutropenie și agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică
	Rare	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	Hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergii sezonieră)
	Mai puțin frecvente	Sarcoidoză ¹⁾ , vasculită
	Rare	Anafilaxie ¹⁾
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Creșterea lipidelor serice
	Frecvente	Hipopotasemie, creșterea acidului uric, modificări ale concentrației serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziției (inclusiv depresie), anxietate, Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral ¹⁾ , tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu, nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) ¹⁾
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamații ale ochiului
	Mai puțin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Surditate, țiuțiu în urechi
Tulburări cardiace	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic ¹⁾ , aritmie, insuficiență cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hipereremie facială, hematom
	Mai puțin frecvente	Anevrism aortic, obstrucții arteriale, tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Astm bronșic, dispnee, tuse

	Mai puțin frecvente	Embolism pulmonară ¹⁾ , boală pulmonară interstițială, boală pulmonară obstructivă cronică, pneumopatie, revărsat pleural ¹⁾
	Rare	Fibroză pulmonară ¹⁾
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Dureri abdominale, greață și vărsături
	Frecvente	hemoragie gastro-intestinală, dispepsie. boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca
	Mai puțin frecvente	Pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	Perforație intestinală ¹⁾
Tulburări hepatobiliare*	Foarte frecvente	Creșterea enzimelor hepatice serice
	Mai puțin frecvente	Colecistită și colelitiază, steatoză hepatică, creșterea bilirubinei serice
	Rare	Hepatită, reactivare a hepatitei B ¹⁾ , hepatită autoimună ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică ¹⁾
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată (inclusiv erupție cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmaplantar) ¹⁾ , urticarie, vânătăi (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză alopecie ¹⁾ , prurit
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne, răni
	Rare	Eritem polimorf ¹⁾ , sindrom Stevens-Johnson ¹⁾ , edem angioneurotic ¹⁾ , vasculită cutanată ¹⁾ , reacția cutanată de tip lichenoid ¹⁾
	Cu frecvență necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei ¹⁾
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculare și osoase
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creșterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului ¹⁾
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiență renală, hematurie
	Mai puțin frecvente	Nicturie

Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mai puțin frecvente	Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacție la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui, edem, febră ¹⁾
	Mai puțin frecvente	Inflație
Investigații diagnostice	Frecvente	Tulburări ale coagulării și ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parțială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creșterea lactat dehidrogenazei serice
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate ²⁾
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Tulburări ale vindecării

* informații suplimentare se găsesc și la punctele 4.3, 4.4 și 4.8

** inclusiv studiile deschise extinse

¹⁾ inclusiv datele din raportările spontane

²⁾ În cazul administrării de adalimumab pentru indicațiile aprobate la adulți, modificarea greutateii corporale medii în raport cu valorile inițiale a variat între 0,3 kg și 1,0 kg, comparativ cu (minus) -0,4 kg - 0,4 kg pentru placebo, pe o perioadă de tratament de 4-6 luni. De asemenea, a fost observată o creștere în greutate de 5-6 kg în studiile de extensie de lungă durată, cu expuneri medii de aproximativ 1-2 ani, fără grup de control, în special la pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă. Mecanismul acestui efect nu a fost elucidat, însă poate fi asociat cu efectul antiinflamator al adalimumabului.

Uveită

Profilul de siguranță pentru pacienții cu uveită tratați cu adalimumab la două săptămâni a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru adalimumab.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării

În studiile clinice pivot placebo controlate la copii, adolescenți și adulți, 12,9% dintre pacienții tratați cu adalimumab au prezentat reacții la locul injectării (eritem și/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacție), comparativ cu 7,2% din pacienți cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ. În general, reacțiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Infecții

În studiile clinice pivot controlate la adulți și copii, rata infecțiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienții tratați cu adalimumab și de 1,46 per an-pacient de tratament la pacienții tratați cu placebo și comparator activ. Infecțiile au fost reprezentate în primul rând de rinofaringită, infecții de tract respirator superior și sinuzită. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu adalimumab după vindecarea infecțiilor.

Incidența infecțiilor grave a fost de 0,04 per an-pacient în cazul pacienților tratați cu adalimumab și de

0,03 per an-pacient de tratament în cazul pacienților tratați cu placebo și comparator activ.

În studiile clinice controlate și deschise la adulți, copii și adolescenți la care s-a folosit adalimumab, au fost raportate infecții grave (inclusiv infecții letale care au apărut rar), inclusiv tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară și cu localizări extra-pulmonare) și infecții oportuniste invazive (de exemplu histoplasmoză diseminată sau extra-pulmonară, blastomicoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză, candidoză, aspergiloză și listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului și poate reflecta recrudescența unei boli latente.

Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecțiune malignă în timpul studiilor clinice cu adalimumab la 249 pacienți copii și adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară și artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienți. În plus, în studiile cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 192 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienți. Într-un studiu cu adalimumab la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecțiune malignă la cei 77 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. În timpul unui studiu cu adalimumab la pacienți pediatrici cu uveită, la un număr de 60 pacienți pediatrici cu o expunere de 58,4 ani-pacienți nu s-a constatat nicio afecțiune malignă.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile pivot la adulți cu adalimumab la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă și uveită cu o durată de cel puțin 12 săptămâni, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip ne-melanom în proporție de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani-pacienți dintre 5291 pacienți tratați cu adalimumab (interval de încredere 95 %), *versus* o proporție de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacienți dintre 3444 pacienți din grupul control (durata mediană de tratament a fost de 4,0 luni pentru adalimumab și 3,8 luni pentru pacienții grupului control). Proporția de cancer cutanat de tip ne-melanom a fost de 8,8 (6,0- 13,0) per 1000 de ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de încredere 95 %) și de 3,2 (1,3- 7,6) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporție de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab (interval de încredere 95%) și 0, 6 (0,1-4,5) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de încredere 95 %) a fost de 0,7 (0,2 - 2,7) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu adalimumab și de 0,6 (0,1 - 4,5) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control.

Combinând etapele controlate ale acestor studii și studiile de tip extins, deschise, în desfășurare și finalizate cu o durată mediană de aproximativ 3,3 ani, incluzând 6427 pacienți și peste 26439 ani-pacienți de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancerul cutanat de tip ne-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacienți. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip ne-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 ani-pacienți și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 ani-pacienți.

În experiența de după punerea pe piață, începând cu ianuarie 2003 până în decembrie 2010, mai ales la pacienții cu poliartrită reumatoidă, a fost raportată spontan o rată a afecțiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1000 ani tratament-pacienți. Rata raportată spontan pentru cancerul cutanat de tip ne-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,3 per 1000 ani tratament-pacienți (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu adalimumab (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9 % din pacienții tratați cu adalimumab și la 8,1 % din pacienții care au primit placebo și comparator activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în săptămâna 24. Doi pacienți din cei 3441 tratați cu adalimumab în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepatobiliare

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu poliartrită reumatoidă și cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 și 104 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 3,7 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,6 % dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 4 ani la 17 ani și la pacienți cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani la 17 ani, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 6,1 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,3 % dintre pacienții din grupul de control. Cele mai multe creșteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creștere a ALT $\geq 3 \times$ LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu adalimumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta de 2 ani până la < 4 ani.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, la pacienți cu boală Crohn și colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind de la 4 la 52 săptămâni. Creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 0,9 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 0,9% dintre pacienții din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab, efectuate la pacienți copii și adolescenți cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea și siguranța a două scheme de tratament de întreținere ajustate în funcție de greutate care au urmat tratamentului de inducție ajustat în funcție de greutate, pe o perioadă de până la 52 săptămâni, s-a observat creșterea ALT $\geq 3 \times$ LNS la 2,6 % (5/192) dintre toți pacienții din care 4 au primit concomitent imunosupresoare la inițierea tratamentului.

În studiile controlate de Fază 3 cu adalimumab efectuate la pacienți cu psoriazis în plăci, cu o durată a perioadei de control variind între 12 și 24 săptămâni, creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 1,8 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 1,8 % dintre pacienții din grupul de control.

Nicio creștere a ALT $\geq 3 \times$ LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu adalimumab la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

În studiile controlate cu adalimumab cu durată de până la 80 săptămâni (doze inițiale de 80 mg în săptămâna 0, urmate de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1) la pacienți adulți cu uveită tratați cu adalimumab, expunerea mediană a fost de 166,5 zile și respectiv de 105,0 zile la pacienții din grupul control, iar creșterea ALT $\geq 3 \times$ LSN s-a întâlnit la 2,4 % dintre pacienții tratați cu adalimumab și la 2,4% dintre pacienții din grupul control.

În studiile clinice pentru toate indicațiile, pacienții cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici și, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii și au dispărut pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții care au primit adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficiență hepatică, precum și afecțiuni hepatice mai puțin severe, care pot preceda insuficiența hepatică, cum ar fi hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

În studiile clinice privind boala Crohn la adulți, s-a observat o incidență mai mare a reacțiilor adverse legate de malignitate și de infecții grave atunci când se utilizează concomitent adalimumab și azatioprină/6-mercaptopurină în comparație cu utilizarea adalimumabului în monoterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cea mai mare doză evaluată a fost multiplul de 10 mg/kg a dozei de adalimumab administrat intravenos, doză mai mare de aproximativ 15 ori față de doza recomandată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α).
Codul ATC: L04AB04

Yuflyma este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Adalimumab se leagă specific de TNF și neutralizează funcția biologică a TNF blocând interacțiunea acestuia cu receptori TNF p55 și p75 de pe suprafața celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacțiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderență răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 și ICAM-1 cu un un CI50 de 0,1-0,2 Nm).

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu adalimumab, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanților de fază acută a inflamației (proteina C reactivă (CRP) și rata de sedimentare a hematiilor (VSH)) și a citokinelor plasmatice (IL-6), comparativ cu nivelurile inițiale. Concentrațiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 și MMP-3) care determină remodelarea țesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de adalimumab. Pacienții tratați cu adalimumab au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamației cronice.

La pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, boală Crohn, colită ulcerativă și hidradenită supurativă s-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu adalimumab. La pacienții cu boală Crohn, a fost observată o scădere a numărului de celule care exprimă markerii inflamației la nivelul colonului, inclusiv o scădere semnificativă a exprimării TNF α . La pacienții tratați cu adalimumab, studiile

endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidență dovezi ale vindecării mucoasei.

Eficacitate și siguranță clinică

Adulți cu poliartrită reumatoidă

Administrarea adalimumab a fost evaluată la peste 3000 de pacienți în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea și siguranța adalimumab în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate. Unii pacienți au fost tratați o perioadă de până la 120 luni.

Studiul PR I a evaluat 271 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu vârsta ≥ 18 ani, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificador de boală nu a dat rezultate și la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5-25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranță la metotrexat) nu a fost suficient de eficace și la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10-25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg de adalimumab sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

Studiul PR II a evaluat 544 de pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu vârsta ≥ 18 ani, la care tratamentul cu cel puțin un medicament antireumatic modificador de boală nu a dat rezultate. Dozele de 20 sau 40 mg de adalimumab au fost administrate prin injecție subcutanată fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeași perioadă. Nu a fost permis niciun alt medicament antireumatic modificador de boală.

Studiul PR III a evaluat 619 pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu vârsta ≥ 18 ani, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doză de 12,5-25 mg sau care manifestau intoleranță la metotrexat în doză de 10 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecții cu placebo, săptămânal, timp de 52 de săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 de săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu injecții cu placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 de săptămâni, 457 de pacienți au fost înrolați într-o fază deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranța medicamentului la 636 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admiși în studiu fie pacienți care nu mai fuseseră niciodată tratați cu medicamente antireumatoice modificatoare de boală, fie pacienți care și-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiția ca acesta să fie menținut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină și/sau săruri de aur. Pacienții au fost randomizați cu adalimumab în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

Studiul PR V a evaluat 799 pacienți adulți, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienți netratați anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce privește reducerea semnelor și simptomelor precum și rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării adalimumab 40 mg administrat la două săptămâni/terapie concomitentă cu metotrexat, adalimumab 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie și metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni. După terminarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienți au fost înrolați într-o fază deschisă, în care s-a administrat adalimumab în doză de 40 mg din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Criteriul principal final al studiilor PR I, II și III și obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost

procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ACR 20 (ameliorare clinică cu 20% în funcție de criteriile Colegiului American de Reumatologie) în săptămâna 24 sau 26. Criteriul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 50 în săptămâna 52. Studiile PR III și V au avut un criteriu final suplimentar la 52 săptămâni și anume întârzierea progresiei bolii (evidențiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut drept criteriu primar final și modificarea calității vieții.

Răspunsul ACR

Procentul de pacienți tratați cu adalimumab care au obținut un răspuns ACR 20, 50 și 70 a fost consecvent în studiile PR I, II și III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în Tabelul 7.

Tabelul 7
Răspunsuri ACR în cadrul studiilor placebo-
(procentul de pacienți)

Răspuns	Studiul PR I ^{a**}		Studiul PR II ^{a**}		Studiul PR III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Adalimumab ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Adalimumab ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Adalimumab ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 luni	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 luni	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 luni	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 luni	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 luni	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 luni	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul	4,5 %	23,2 %

^a Studiul PR I la 24 de săptămâni, studiul PR II, la 26 de săptămâni, și studiul PR III, la 24 și 52 de săptămâni

^b 40 mg adalimumab administrat o dată la două săptămâni

^c MTX = metotrexat

^{**}p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

În studiile PR I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de articulații dureroase și tumefiate, evaluarea medicilor și pacienților referitoare la activitatea bolii și la durere, valorile indicelui de incapacitate (HAQ) și valorile CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menținut pe o durată de 52 săptămâni.

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienților care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluați, au menținut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienți care au fost randomizați cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 114 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceștia, 86 pacienți (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienți (63,2 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR50 și 41 pacienți (36 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienți, 81 de pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 64 de pacienți (79 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 de pacienți (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 43 de pacienți (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În studiul PR IV, răspunsul ACR 20 la pacienții tratați cu adalimumab și tratamentul standard a fost, din

punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienților tratați cu placebo și tratamentul standard ($p < 0,001$).

În studiile PR I-IV, pacienții tratați cu adalimumab atinseseră deja atât răspuns ACR 20, cât și ACR 50, semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, după numai una sau două săptămâni de la inițierea tratamentului.

În studiul PR V, în săptămâna 52, la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce, netratați anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid și semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie și adalimumab în monoterapie. Răspunsurile au fost menținute până în săptămâna 104 (vezi Tabelul 8)

Tabelul 8
Răspunsuri ACR în studiul PR V
(procentul de pacienți)

Răspuns	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab/MTX n=268	valoare p ^a	valoare p ^b	valoare p ^c
ACR 20						
Săptămâna 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Săptămâna 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Săptămâna 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Săptămâna 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Săptămâna 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Săptămâna 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

În faza de extensie deschisă a studiului PR V, ratele de răspuns ACR urmărite o perioadă de până la 10 ani s-au menținut. Din 542 pacienți care au fost randomizați cu adalimumab 40 mg la două săptămâni, 170 pacienți au continuat adalimumab 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceștia, 154 de pacienți (90,6 %) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 127 de pacienți (74,7%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 și 102 pacienți (60,0%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În săptămâna 52, 42,9 % din pacienții care au primit un tratament concomitent cu adalimumab și metotrexat au obținut remisiune clinică (DAS28 (PCR) < 2,6) comparativ cu 20,6 % din pacienți care au primit metotrexat în monoterapie și 23,4 % din pacienții care au primit adalimumab în monoterapie. Tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic și statistic în ceea ce privește obținerea unei remisiuni a bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat ($p < 0,001$) sau adalimumab în monoterapie ($p < 0,001$). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar ($p = 0,447$). Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial pentru adalimumab în monoterapie sau 28 pentru tratament asociat

adalimumab/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 de subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu adalimumab. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7 %) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

În studiul PR III, în care pacienții tratați cu adalimumab au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (SST) modificat și a componentelor sale, a scorului de eroziune și a scorului de îngustare a spațiului articular. La 6 și 12 luni pacienții care au primit adalimumab concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluție radiografică semnificativ mai redusă decât pacienții care au primit doar metotrexat (vezi Tabelul 9).

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, la o parte dintre pacienți, reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menținută pe durata a 8 și 10 ani. Au fost evaluați radiografic, la 8 ani, 81 din 207 de pacienți tratați inițial cu 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceștia, 48 de pacienți nu au arătat nicio evoluție a distrugerii structurale definită de o schimbare față de valoarea inițială, în SSTm de 0,5 sau mai puțin. Au fost evaluați radiografic, la 10 ani, 79 din 207 de pacienți tratați inițial cu 40 mg adalimumab la două săptămâni. Dintre aceștia, 40 de pacienți nu au arătat nicio evoluție a distrugerii structurale definită de o schimbare față de valoarea inițială, în SSTm de 0,5 sau mai puțin.

Tabelul 9

Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul studiului PR III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg la două săptămâni	Placebo/MTX adalimumab/MTX (Interval de încredere 95% ^b)	Valoarea p
Scor Sharp Total	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Scor JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotrexat

^b Intervale de încredere de 95% pentru diferențele de modificare a scorurilor între metotrexat și adalimumab.

^c Pe baza analizei scorurilor

^d Îngustarea spațiului articular

În studiul PR V, distrucția structurală a articulațiilor a fost evaluată radiologic și a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 10).

Tabelul 10

Modificări medii radiografice în săptămâna 52, în cadrul studiului PR V

	MTX n=257 (95% II: interval de încredere)	Adalimumab n=274 (95% II: interval de încredere)	Adalimumab/M TX n=268 (95% II: interval de încredere)	Valoarea p ^a	Valoarea p ^b	Valoarea p ^c
Scor Sharp total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Scor de uzură	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Scor JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a valoarea p este obținută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

^b valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și combinația adalimumab/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

^c valoarea p este obținută prin compararea perechilor adalimumab monoterapie și metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney.

După 52 și respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienților la care nu s-a observat progresie (modificare față de valoarea inițială a Scorului Sharp Total $\leq 0,5$) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu adalimumab și metotrexat (63,8 % și respectiv 61,2 %) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4 % și respectiv 33,5 %, $p < 0,001$) și grupul tratat cu adalimumab în monoterapie (50,7 %, $p < 0,002$ și respectiv 44,5 %, $p < 0,001$).

În extensia deschisă a studiului PR V, la pacienții randomizați inițial pentru metotrexat în monoterapie, pentru adalimumab în monoterapie și respectiv pentru tratament concomitent cu adalimumab/metotrexat, modificarea medie a Scorului Sharp Total modificat la nivelul anului al 10-lea față de valoarea inițială a fost de 10,8, 9,2 și respectiv 3,9. Proporțiile corespunzătoare de pacienți fără progresie radiografică au fost 31,3 %, 23,7 % și respectiv 36,7%.

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Calitatea vieții în funcție de starea de sănătate și funcția motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătății (Health Assessment Questionnaire–HAQ) în toate cele patru studii adecvate și bine controlate și a fost un obiectiv primar prespecificat la săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ față de situația inițială, în Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeași situație a fost observată în studiul PR III la săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survey- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a adalimumabului din cele patru studii susțin observațiile/rezultatele anterior anunțate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componentei fizice precum și cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere și la domeniul vitalității pentru doza de 40 mg o dată la 2 săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile PR I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, așa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcțională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiul PR III, majoritatea pacienților care au atins ameliorarea funcției motorii și au continuat tratamentul, au menținut ameliorarea până în săptămâna 520 (120 luni) de tratament de tip deschis. Ameliorarea calității vieții a fost măsurată până în săptămâna 156 (36 luni) și ameliorarea s-a menținut pe parcursul acestei perioade.

În studiul PR V, îmbunătățirea indicelui de dizabilitate HAQ și componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare ($p < 0.001$) în tratamentul concomitent cu adalimumab și metotrexat *comparativ cu* tratamentul cu metotrexat și adalimumab în monoterapie în săptămâna 52, îmbunătățire care s-a menținut până în săptămâna 104. La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

Psoriazis în plăci la adulți

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu adalimumab au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, la pacienții adulți cu plăci cronice de psoriazis ($\geq$ cu interesare a BSA (Aria de suprafață corporală) ≥ 10 % și Indicele de Severitate a Suprafețelor de Psoriazis (PASI) ≥ 12 sau ≥ 10) care erau candidați la un tratament sistemic sau fototerapie. 73 % din pacienții înrolați în studiile I și II cu privire la psoriazis au utilizat anterior tratament sistemic sau fototerapie. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu

adalimumab au fost evaluate și la pacienți adulți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și concomitent psoriazis palmar și/sau plantar care erau candidați la un tratament sistemic într-un studiu clinic randomizat dublu-orb (studiul III referitor la psoriazis).

Studiul I (REVEAL) cu privire la psoriazis a evaluat 1212 pacienți pe parcursul a trei perioade de tratament. În timpul perioadei A, pacienții au utilizat placebo sau adalimumab în doză inițială de 80 mg urmată, după o săptămână de la doză inițială, de 40 mg la două săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, pacienții care au atins cel puțin un PASI75 (scorul PASI îmbunătățit cu cel puțin 75% față de valoarea inițială), au intrat în Perioada B și au utilizat deschis 40 mg adalimumab la două săptămâni. Pacienții care au menținut un răspuns $\geq$ PASI 75 în săptămâna 33 și au fost inițial randomizați cu tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizați în Perioada C să utilizeze 40 mg adalimumab la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu inițial PASI a fost de 18,9 și scorul inițial de Evaluarea Medicală Globală (PGA) a fost clasificat de la „moderat” (au fost incluși 53 % din subiecți), la „sever” (41 %) și la „foarte sever” (6 %).

Studiul II (CHAMPION) a comparat eficacitatea și siguranța utilizării adalimumab la 271 de pacienți față de utilizarea metotrexatului și placebo. Pacienții au utilizat placebo, o doză inițială de 7,5 mg metotrexat (MTX) și apoi doza a crescut până în săptămâna 12, până la doză maximă de 25 mg, sau o doză inițială de 80 mg adalimumab urmată de 40 mg la două săptămâni (la o săptămână după doză inițială) timp de 16 săptămâni. Nu sunt date disponibile privind comparația adalimumab și MTX peste 16 săptămâni de tratament. Pacienții care au utilizat MTX și care au atins un răspuns $\geq$ PASI 50 în săptămâna 8 și/sau 12 nu au utilizat doze suplimentare crescute. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu inițial PASI a fost de 19,7 și scorul inițial PGA a fost clasificat de la „ușor” (< 1 %), la „moderat” (48 %), la „sever” (46 %) și la „foarte sever” (6 %).

Pacienții care au participat în studiile de fază 2 și 3 pentru psoriazis au fost eligibili pentru înrolarea într-un studiu extins deschis în care adalimumab a fost administrat suplimentar pentru încă cel puțin 108 săptămâni.

În studiile I și II cu privire la psoriazis, criteriul final principal a fost procentul pacienților care au atins un răspuns PASI 75 de la inițiere până în săptămâna 16 (vezi tabelele 11 și 12).

Tabelul 11

Studiul I (REVEAL) Psoriazis Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Normal/minim	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procentul pacienților care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie		
^b p < 0,001, adalimumab versus placebo		

Tabelul 12

Studiul II (CHAMPION) Psoriazis Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=108 n (%)

≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: Normal/minim	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 adalimumab comparativ cu placebo ^b p < 0,001 adalimumab comparativ cu metotrexat ^c p < 0,001, adalimumab comparativ cu placebo ^d p < 0,05 adalimumab comparativ cu metotrexat			

În studiul I cu privire la psoriazis, 28 % din pacienții care au răspuns PASI 75 și au fost re-randomizați cu placebo în săptămâna 33 comparativ cu 5 % care au continuat adalimumab, p < 0,001, au fost calificați cu „pierderea răspunsului corespunzător” (scorul PASI după săptămâna 33 și în sau înainte de săptămâna 52 a avut ca rezultat un răspuns < PASI 50 față de valoarea inițială cu o creștere minimă de 6 puncte a scorului PASI față de săptămâna 33). 38 % (25/66) și 55% (36/66) din pacienții care au pierdut răspunsul corespunzător după re-randomizare cu placebo, care apoi au fost înrolați în studiul extensiv deschis, au avut răspuns PASI 75 după 12 și respectiv 24 săptămâni de re-tratament.

În studiul I cu privire la psoriazis, 233 pacienți care au prezentat un răspuns PASI 75 în săptămâna 16 și în săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu adalimumab timp de 52 săptămâni și au continuat tratamentul cu adalimumab într-un studiu de tip extins, deschis. După o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni), PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți a fost 74,7 % și respectiv 59 %. Într-o analiză în care toți pacienții care au fost scoși din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută au fost considerați non-responsivi, PASI 75 și scorul minim inițial PGA la acești pacienți au fost 69,6 % și respectiv 55,7%, după o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 de pacienți care au răspuns la tratament în mod constant au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere și de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp median între recăderi (scădere a scorului inițial PGA la „moderat” sau chiar mai grav) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat rebound în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. 76,5 % (218/285) dintre pacienții care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA „ușor” sau „minim”, indiferent dacă simptomatologia a recidivat în timpul întreruperii tratamentului sau nu (69,1 % [123/178] dintre pacienții a căror simptomatologie a recidivat și respectiv 88,8 % [95/107] dintre pacienții a căror simptomatologie nu a recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). S-a observat un profil al siguranței similar în timpul perioadei de reluare a tratamentului cu cel din perioada de întrerupere a tratamentului.

A fost demonstrată prin DLQI (Indice Dermatologic privind Calitatea Vieții) o îmbunătățire semnificativă în săptămâna 16 față de faza inițială, comparativ cu placebo (studiul I și II) și cu MTX (studiul II). În studiul I, îmbunătățirea scorurilor componentelor fizice și mentale ale SF-36 a fost de asemenea semnificativă în comparație cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4 % (92/349) și 37,8% (132/349) dintre pacienții cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal datorită răspunsului PASI sub 50 %, au prezentat răspuns PASI 75 în săptămâna 12 și respectiv 24.

În studiul III cu privire la psoriazis (REACH) au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 72 pacienți cu placcard cronice moderate până la severe de psoriazis și psoriazis palmar și/sau plantar. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de 80 mg adalimumab, urmată de 40 mg la fiecare două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo pentru 16 săptămâni. În săptămâna 16, o proporție statistic semnificativ mai mare de pacienți care au utilizat adalimumab au obținut un răspuns PGA „fără leziuni” sau „cu leziuni minime” pentru mâini și/sau picioare comparativ cu

pacienții care au utilizat placebo (30,6 %, respectiv 4,3 % [p = 0,014]).

În studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța adalimumab față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de adalimumab 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu adalimumab pentru încă 26 de săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 13). Adalimumab a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA $\geq$ 10 % (60 % dintre pacienți) și BSA < 10 % și $\geq$ 5 % (40 % dintre pacienți)).

Tabelul 13

Studiul IV pentru psoriazis Rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 de săptămâni

Criteriul final de evaluare	Săptămâna 16 Controlat-placebo		Săptămâna 26 Controlat-placebo		Săptămâna 52 Deschis
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=109	Adalimumab 40 mg la două săptămâni N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F normal/minim și îmbunătățire $\geq$ 2 unități (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Modificare procentuală a scorului NAPSI total (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab versus placebo					

În săptămâna 26, la pacienții tratați cu adalimumab s-au observat îmbunătățiri semnificative statistic comparativ cu placebo ale Indicelui Dermatologic privind calitatea vieții (DLQI).

Boală Crohn la adulți

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate la peste 1500 pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Crohn (IABC) $\geq$ 220 și $\leq$ 450) în studii placebo-controlate, dublu-orb, randomizate. Au fost permise doze fixe concomitente de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare și 80% din pacienți au primit în continuare cel puțin unul dintre aceste medicamente.

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC <150) a fost evaluată în două studii, studiul BC I (CLASSIC I) și studiul BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizați 299 de pacienți fără antagoniști TNF; placebo în săptămâna 0 și 2, 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2, 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2 și 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2. În studiul BC II, 325 de pacienți care nu au răspuns sau au avut intoleranță la infliximab au fost randomizați să primească ori 160 mg adalimumab în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 sau placebo în săptămâna 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studii și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menținerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854 pacienți au primit deschis 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a

studiului de 56 săptămâni. Pacienții cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în săptămâna 4 au fost stratificați și analizați separat de cei care nu au răspuns clinic în săptămâna 4. Scăderea treptată a dozelor administrate în cadrul tratamentului cu corticosteroizi a fost permisă după săptămâna 8.

Inducerea remisiunii și ratele răspunsului din studiile BC I și BC II sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabelul 14
Inducerea remisie clinice și răspunsul (Procentul pacienților)

	Studiul BC I Pacienți care nu au primit infliximab			Studiul BC II Pacienți care au primit anterior infliximab	
	Placebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Răspuns clinic (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Toate valorile p sunt comparații pereche ale rapoartelor adalimumab *versus* placebo

*p < 0,001

**p < 0.01

Rate de remisie asemănătoare s-au observat în săptămâna 8 la tratamentele de inițiere cu 160/80 mg și 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacții adverse.

În studiul BC III, în săptămâna 4, 58 % (499/854) din pacienți au avut răspuns clinic și au fost evaluați în analiza inițială. Din cei cu răspuns clinic în săptămâna 4, 48 % au fost expuși anterior unui alt tratament anti TNF. Menținerea remisiei și ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 15. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniștii TNF.

În săptămâna 56, s-a observat o scădere semnificativă statistic a numărului de spitalizări cauzate de boală și a numărului de intervenții chirurgicale la grupul tratat cu adalimumab comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Tabelul 15
Menținerea remisiei clinice și răspunsul (Procentul pacienților)

	Placebo	40 mg adalimumab o dată la două săptămâni	40 mg adalimumab săptămânal
Săptămâna 26	N=170	N=172	N=157
Remisie clinică	17 %	40 %*	47 %*
Răspuns clinic (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienți cu remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Săptămâna 56	N=170	N=172	N=157
Remisie clinică	12 %	36 %*	41 %*
Răspuns clinic (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienți cu remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

*p < 0.001 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

**p < 0.02 pentru adalimumab *versus* placebo comparații pereche ale rapoartelor

^a Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienții care nu au răspuns în săptămâna 4, 43 % dintre pacienții care au primit în continuare adalimumab, au răspuns până în săptămâna 12, comparativ cu 30 % dintre pacienții care au primit în continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienți care nu au răspuns până în săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului până în săptămâna 12. Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct 4.2).

117 din 276 pacienți din studiul BC I și 272 din 777 de pacienți din studiile BC II și III au fost monitorizați pe o perioadă de 3 ani de tratament deschis cu adalimumab. 88 și respectiv 189 pacienți au continuat să fie în remisie clinică. La 102 și respectiv 233 de pacienți s-a menținut răspunsul clinic (CR-100).

Calitatea vieții

În studiile BC I și BC II, îmbunătățirea semnificativă statistic a indicelui total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale privind semnele inflamatorii specifice bolii (IBDQ) a fost atinsă în săptămâna 4 la pacienții randomizați cu adalimumab 80/40 mg și 160/80 mg, comparativ cu placebo și a fost semnalată, de asemenea, în studiul BC III, în săptămâna 26 și 56 la pacienții din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Uveită la adulți

În două studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate (UV I și II) au fost evaluate siguranța și eficacitatea adalimumab la pacienți adulți cu panuveită posterioară, intermediară, non-infecțioasă, excluzându-se pacienții cu uveită anterioară izolată. Pacienții au primit placebo sau adalimumab cu o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. S-a acceptat administrarea concomitentă a unui imunosupresor non-biologic în doze fixe.

Studiul UV I a evaluat 217 pacienți cu uveită activă chiar dacă au primit tratament cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală în doză de 10 până la 60 mg/zi). Toți pacienții au primit la data înrolării în studiu o doză standardizată de prednison de 60 mg/zi la 2 săptămâni, urmată de un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în săptămâna 15.

Studiul UV II a evaluat 226 de pacienți cu uveită inactivă care au necesitat la momentul inițial tratament cronic cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală 10 până la 35 mg/zi) pentru controlul bolii. Pacienții au urmat ulterior un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în săptămâna 19.

În ambele studii, criteriul final principal privind eficacitatea a fost „timpul până la apariția eșecului la tratament”. Eșecul la tratament a fost definit ca fiind rezultatul mai multor elemente luând în considerare corioretinita inflamatorie și/sau leziunile vasculare inflamatorii retiniene, celularitatea camerei anterioare (CA), corpului vitros (CV) și acuitatea vizuală optimă corectată (AVCO).

Pacienții care au terminat Studiul UV I și UV II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-o extensie a unui studiu necontrolat pe termen lung cu o durată planificată inițial de 78 de săptămâni. Pacienților li s-a permis să continue utilizarea medicamentului de studiu după săptămâna 78 până când au putut avea acces la adalimumab.

Răspunsul clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții tratați cu adalimumab comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi Tabelul

16). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al adalimumabului asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 1).

Tabelul 16

Timpul până la apariția eșecului la tratament în studiile UV I și UV II

Analiză tratament	N	Eșec N (%)	Timp median până la eșec (luni)	IR ^a	IC 95% pentru IR ^a	valoarea p ^b
timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în studiul UV I						
Analiză primară (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în studiul UV II						
Analiză primară (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

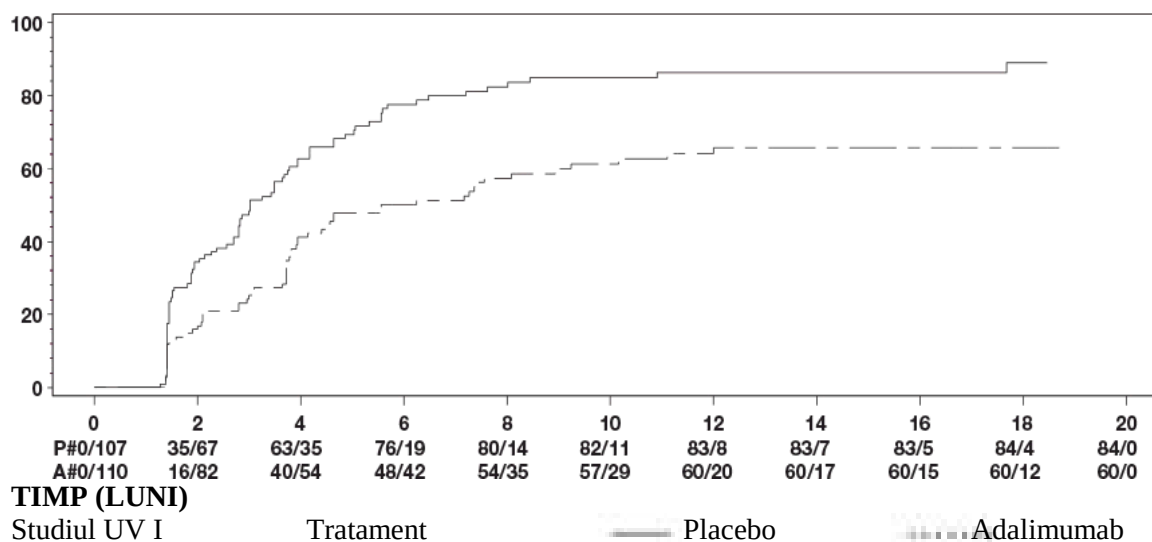
Notă: Eșecul la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I), sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament nu au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

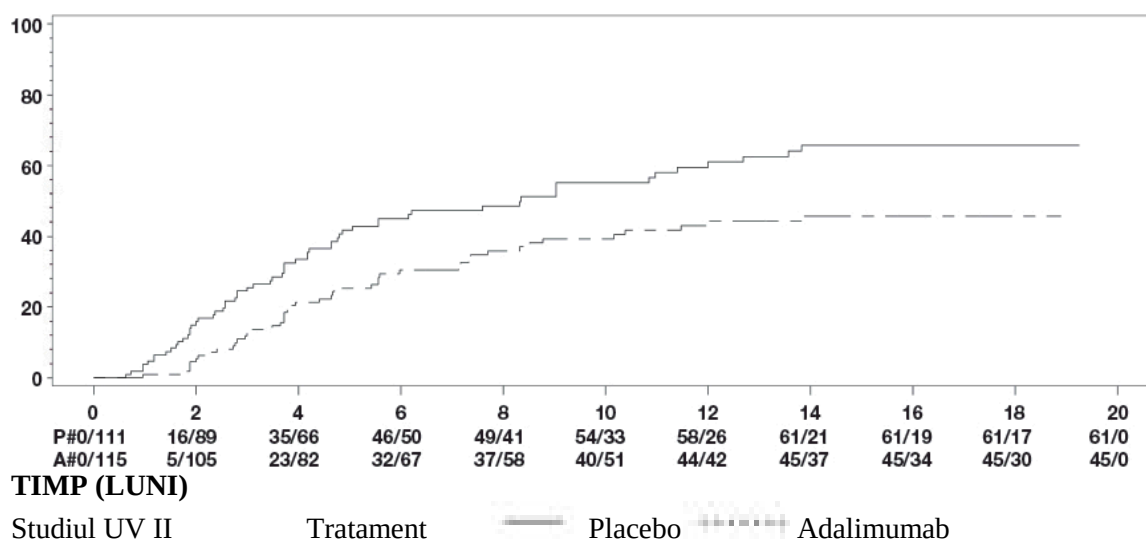
^d IR (indice de risc) pentru adalimumab, comparativ cu placebo, cu privire la reducerea proporțională a riscului, având ca factor tratamentul

^e Valoare *p* bilaterală din testul de tip log rank.

^f NE = nu pot fi estimate. Mai puțin de jumătate din subiecții cu risc au avut un eveniment.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în săptămâna 6 sau după (studiul UV I) sau în săptămâna 2 sau după (studiul UV II)





Notă: P# = Placebo (Număr al evenimentelor/Număr la Risc); A# = Adalimumab (Număr al evenimentelor/Număr la Risc).

În studiul UV I s-au observat, pentru fiecare componentă a eșecului la tratament, diferențe semnificative statistic în favoarea adalimumab comparativ cu placebo. În studiul UV II, s-au observat diferențe semnificative statistic doar pentru acuitatea vizuală, dar celelalte componente au fost din punct de vedere numeric în favoarea adalimumab.

Din cei 424 de subiecți incluși în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a studiilor UV I și UV II, 60 de subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale de cataractă sau vitrectomiei) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74 %) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3 %) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii active, celularitatea CA $\leq 0,5 +$, CV $\leq 0,5 +$) utilizând concomitent corticosteroizi în doze $\leq 7,5$ mg pe zi iar 178 (66,2 %) au fost în stare de repaus fără utilizare de corticosteroizi. În săptămâna 78 AVCO a fost fie îmbunătățită, fie menținută (deteriorare <5 litere) la 88,6% din cazuri. Datele după Săptămâna 78 au fost în general în concordanță cu aceste rezultate, dar numărul de subiecți înrolați a scăzut după această dată. În general, dintre pacienții care au întrerupt studiul, 18 % au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse și 8 % din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

Calitatea vieții

Rezultatele raportate de către pacienți cu privire la funcția vizuală au fost măsurate, în ambele studii clinice, folosindu-se chestionarul NEI VFQ-25. În studiul UV I, majoritatea subscorurilor au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric, cu diferențe medii semnificative statistic pentru acuitatea vizuală în general, durerea oculară, vederea de aproape, sănătatea mintală și scorul total și, în studiul UV II, pentru acuitatea vizuală în general și sănătatea mintală. În studiul UV I, efectele legate de acuitatea vizuală nu au fost în favoarea adalimumabului din punct de vedere numeric pentru vederea cromatică și, în studiul UV II, pentru vederea cromatică, vedere periferică și vederea de aproape.

Imunogenitate

Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creșterea clearance-ului și reducerea eficacității adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezența anticorpilor anti-adalimumab și apariția evenimentelor adverse.

La pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de 4 ani până la 17 ani, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 15,8% (27/171) dintre pacienții tratați cu adalimumab. În cazul pacienților cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidența a fost de 25,6% (22/86), față de 5,9% (5/85) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului. La pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de 2 ani până la < 4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea <15 kg, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 7% (1/15) dintre pacienți și un pacient a primit concomitent metotrexat.

La pacienții cu artrită asociată entezitei, anticorpi anti-adalimumab au fost identificați la 10,9% (5/46) dintre pacienții care au utilizat tratament cu adalimumab. În cazul pacienților cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidența a fost de 13,6% (3/22), față de 8,3% (2/24) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

Pacienții din Studiile I, II și III privind poliartrita reumatoidă au fost testați repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 și luna 12, în vederea depistării apariției anticorpilor anti-adalimumab. În studiile pivot, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 5,5% (58/1053) dintre pacienții tratați cu adalimumab, față de 0,5% (2/370) cărora li se administra placebo. În cazul pacienților cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidența a fost de 12,4%, față de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicație suplimentară metotrexatului.

La pacienții copii și adolescenți cu psoriazis, anticorpi anti-adalimumab au fost identificați la 5/38 subiecți (13%) cărora li s-a administrat 0,8 mg/kg adalimumab în monoterapie.

La pacienții adulți cu psoriazis, anticorpi anti-adalimumab au fost identificați la 77/920 subiecți (8,4%) cărora li s-a administrat adalimumab în monoterapie.

La pacienții adulți cu placarde psoriazice care au urmat tratament de lungă durată cu adalimumab administrat în monoterapie și care au participat la studiul privind întreruperea și reluarea tratamentului, incidența anticorpilor anti-adalimumab după reluarea tratamentului (11 din 482 subiecți, 2,3%) a fost similară cu incidența anticorpilor observată înainte de întreruperea tratamentului (11 din 590 subiecți, 1,9%).

La pacienții copii și adolescenți cu boală Crohn activă, forma moderată până la severă, incidența apariției anticorpilor anti-adalimumab la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3,3%.

La pacienții cu boală Crohn, s-au identificat anticorpi anti-adalimumab la 7/269 subiecți (2,6%).

La pacienții adulți cu uveită non-fecțioasă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 4,8% (12/249) dintre pacienții cărora li s-a administrat adalimumab.

Deoarece analiza imunogenității este specifică medicamentului, comparația ratelor apariției anticorpilor cu cele pentru celelalte medicamente nu este relevantă.

Copii și adolescenți

Artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJIp)

Siguranța și eficacitatea adalimumabului la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară activă

sau în curs, care au avut o varietate de debut a AJI (cel mai frecvent poliartrită cu factor reumatoid negativ sau pozitiv și oligoartrită extinsă) au fost evaluate în două studii (AIJp I și II).

AIJp I

Au fost studiate siguranța și eficacitatea administrării adalimumabului într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, grup paralel la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludere deschisă (OL LI) pacienții au fost împărțiți în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) și grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienții din grupul fără tratament concomitent cu MTX, fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puțin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienții au primit doza nemodificată de medicamente AINS și/sau prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/zi sau maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, toți pacienții au primit adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg, la două săptămâni, timp de 16 săptămâni. Clasificarea pacienților în funcție de vârstă, doza minimă, mediană și maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 17.

Tabelul 17

Clasificarea pacienților în funcție de vârstă și doza de adalimumab primită în timpul fazei OL LI

Grup de vârstă	Număr de pacienți la faza inițială n (%)	Doză minimă, mediană și maximă
4-7 ani	31 (18,1)	10, 20 și 25 mg
8-12 ani	71 (41,5)	20, 25 și 40 mg
13-17 ani	69 (40,4)	25, 40 și 40 mg

Pacienții care au avut răspuns ACR 30 pediatric în săptămâna 16 au îndeplinit condițiile să fie randomizați în faza dublu orb (DO) și au primit fie adalimumab 24 mg/m² până la doza maximă de 40 mg fie placebo, o dată la două săptămâni timp de 32 de săptămâni suplimentare, sau până la reactivarea bolii. Criteriile care definesc reactivarea bolii sunt înrăutățirea cu $\geq 30\%$ de la faza inițială a ≥ 3 din 6 criterii principale ale scorului ACR pediatric, ≥ 2 articulații active și o îmbunătățire cu $> 30\%$ a cel mult 1 din cele 6 criterii. După 32 de săptămâni sau după reactivarea bolii, pacienții au îndeplinit condițiile să fie înrolați în faza deschisă prelungită.

Tabelul 18

Răspuns ACR 30 pediatric în studiul AJI forma poliarticulară

Stadiu	MTX		Fără MTX	
Fază				
OL-LI 16 săptămâni				
Răspuns ACR 30 pediatric (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Rezultatele eficacității				
Dublu-orb 32 de săptămâni	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Reactivarea bolii la sfârșitul celor 32 de săptămâni ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Timp median până la reactivarea bolii	> 32 de săptămâni	20 de săptămâni	> 32 de săptămâni	14 săptămâni

^a Răspuns ACR 30/50/70 pediatric în săptămâna 48 semnificativ mai mare față de cel al pacienților din grupul placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Printre pacienții care au răspuns în săptămâna 16 (n=144), răspunsul ACR 30/50/70/90 pediatric s-a menținut până la șase ani, în faza deschisă, la pacienții care au primit adalimumab pe parcursul studiului. În total 19 subiecți, dintre care 11 din grupul de vârstă între 4 și 12 ani la momentul inițierii și 8 din grupul de vârstă între 13 și 17 ani la momentul inițierii, au primit tratament timp de 6 ani sau mai mult.

În general, răspunsurile au fost mai bune și doar la câțiva pacienți au apărut anticorpii atunci când au utilizat tratament asociat adalimumab cu MTX, în comparație cu adalimumab în monoterapie. Luând în considerare aceste rezultate, se recomandă utilizarea adalimumabului în asociere cu MTX și utilizarea adalimumabului în monoterapie la pacienții pentru care utilizarea MTX nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

AIJp II

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric deschis la 32 de copii (cu vârsta între 2 și 4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea < 15 kg) cu AJI forma poliarticulară activă moderată până la severă. Pacienților li s-a administrat adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maxim 20 mg la două săptămâni ca doză unică, injecție subcutanată timp de cel puțin 24 săptămâni. În timpul studiului, majoritatea pacienților a utilizat concomitent metotrexat, și s-a raportat că mai puțini au utilizat corticosteroizi sau AINS.

În săptămâna 12 și săptămâna 24, răspunsul PedACR 30 a fost 93,5 % și respectiv 90 %, utilizând datele observate. Procentul pacienților cu PedACR 50/70/90 în săptămâna 12 și săptămâna 24 a fost 90,3 %/61,3 %/38,7 % și respectiv 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Printre cei care au răspuns (ACR pediatric 30) în săptămâna 24 (n=27 din 30 de pacienți), în faza extinsă deschisă, la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab în toată această perioadă de timp, răspunsurile ACR 30 pediatric s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 de pacienți au fost tratați timp de 60 săptămâni sau mai mult.

Artrită asociată entezitei

Siguranța și eficacitatea adalimumabului au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienți copii (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderată. Pacienții au fost randomizați să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada dublu-orb a fost urmată de o perioadă deschisă (OL) timp în care pacienții au utilizat adalimumab 24 mg/m² suprafață corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni, timp de încă 192 de săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a fost cât s-a modificat procentual de la Faza inițială până în săptămâna 12 în ceea ce privește numărul articulațiilor active cu artrită (edem nu din cauza deformării sau a articulațiilor care au pierdut mobilitatea plus și/sau sensibilitate) care a fost realizat cu o scădere medie de -62,6 % (modificare mediană procentuală -88,9 %) la grupul care a utilizat adalimumab comparativ cu -11,6 % (modificare mediană procentuală -50 %) la pacienții care au primit placebo. Îmbunătățirea în ceea ce privește numărul de articulații active cu artrită s-a menținut pe întreaga perioadă deschisă până în săptămâna 156 pentru 26 din 31 pacienți (84%) din grupul adalimumab care au rămas în studiu. Deși nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienților au demonstrat o îmbunătățire clinică a criteriilor finale secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulații atribuite (NAA), numărul articulațiilor umflate (NAU), răspuns PedACR50 și răspuns PedACR 70.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Eficacitatea adalimumab a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu 114 pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, cu psoriazis în plăci cronic, sever (definit printr-un scor de evaluare globală a medicului (PGA) ≥ 4 sau > 20 % interesare a suprafeței corporale (SC) sau > 10 %

interesare SC cu leziuni foarte groase, sau PASI ≥ 20 , sau PASI ≥ 10 cu interesare facială, genitală sau palmară/plantară relevantă clinic) care nu au răspuns corespunzător la tratament topic și helioterapie sau fototerapie.

Pacienților li s-a administrat adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 40 mg), 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 20 mg), sau metotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg săptămânal (până la 25 mg). În săptămâna 16, mai mulți pacienți randomizați la adalimumab 0,8 mg/kg au avut răspuns pozitiv de eficacitate (de exemplu PASI 75) decât cei randomizați la 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni sau metotrexat.

Tabelul 19

Rezultate privind eficacitatea la 16 săptămâni pentru psoriazis în plăci la copii și adolescenți	MTX ^a N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg la două săptămâni N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Normal/minim ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = metotrexat ^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg comparativ cu MTX ^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg comparativ cu MTX		

Pacienții care au obținut PASI75 și PGA normal sau minim au întrerupt tratamentul timp de până la 36 săptămâni și au fost monitorizați pentru pierderea controlului asupra bolii (adică o agravare a PGA cu cel puțin 2 unități). Pacienții au primit apoi tratament cu adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni pentru încă 16 săptămâni și ratele de răspuns observate în timpul reluării tratamentului au fost similare cu cele din perioada dublu-orb anterioară: răspuns PASI 75 de 78,9 % (15 din 19 subiecți) și PGA normal sau minim de 52,6 % (10 din 19 subiecți).

În perioada deschisă a studiului, răspunsurile PASI 75 și PGA normal sau minim au fost menținute timp de până la încă 52 săptămâni fără noi semnale privind siguranța.

Boala Crohn la copii și adolescenți

Adalimumabul a fost evaluat într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului de inducție și de întreținere cu doze în funcție de greutatea corporală (< 40 kg sau ≥ 40 kg) la 192 de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn (BC) moderată până la severă, definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor > 30. Era necesar ca pacienții să nu fi răspuns la tratamentul convențional (inclusiv un corticosteroid și/sau un imunomodulator) pentru BC. De asemenea, pacienții puteau să fi prezentat anterior pierdere a răspunsului sau să aibă intoleranță la infliximab.

Toți pacienții au primit tratament de inducție deschis, cu o doză în funcție de greutatea lor corporală inițială: 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 pentru pacienții ≥ 40 kg și 80 mg și 40 mg, respectiv, pentru pacienții < 40 kg.

În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în funcție de greutatea corporală la timpul respectiv, să le fie administrată fie doza redusă, fie doza standard de întreținere, după cum este prezentat în Tabelul 20.

Tabelul 20 Tratament de întreținere

Greutatea pacientului	Doză redusă	Doză standard
< 40 kg	10 mg la două săptămâni	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	20 mg la două săptămâni	40 mg la două săptămâni

Rezultatele eficacității

Criteriul principal final de evaluare a fost remisia clinică în săptămâna 26, definită ca scorul IABC ≤ 10 .

Remisia clinică și răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC cu cel puțin 15 puncte față de valoarea inițială) sunt prezentate în Tabelul 21. Rata de întrerupere a terapiei cu corticosteroizi sau medicamente imunomodulatoare este prezentată în Tabelul 22.

Tabelul 21 Studiul BC la copii și adolescenți Remisie clinică și Răspuns IABC			
	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni N = 93	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni N = 95	Valoarea p*
Săptămâna 26			
Remisie clinică	38,7 %	28,4 %	0,075
Răspuns clinic	59,1 %	48,4 %	0,073
Săptămâna 52			
Remisie clinică	33,3 %	23,2 %	0,100
Răspuns clinic	41,9 %	28,4 %	0,038
* valoare p pentru doza standard de comparație versus doza redusă.			

Tabelul 22 Studiul BC la copii și adolescenți Întreruperea terapiei cu corticosteroizi sau medicamente imunomodulatoare și remisia fistulei			
	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni N= 33	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni N=38	valoarea P¹
Întreruperea terapiei cu corticosteroizi			
Săptămâna 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Săptămâna 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Întreruperea terapiei cu imunomodulatoare²	N=60	N=57	
Săptămâna 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistulei³	N=15	N=21	
Săptămâna 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Săptămâna 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ valoare p de comparație pentru doza standard versus doza redusă.

² Tratamentul cu medicamente imunosupresoare a putut fi întrerupt numai în sau după săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului, dacă pacientul a întrunit criteriul de răspuns clinic.

³ Definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul inițial la cel puțin 2 vizite consecutive post-inițiale

Creșteri semnificative statistic (ameliorare) față de valorile inițiale în săptămâna 26 și 52 în ceea ce privește Indicele de Masă Corporală și viteza de creștere în înălțime au fost observate la ambele grupuri de tratament.

De asemenea, în ambele grupuri de tratament au fost observate ameliorări statistice și clinice semnificative

față de valorile inițiale pentru parametri de calitate a vieții (inclusiv IMPACT III).

O sută de pacienți (n= 100) din studiul BC la copii și adolescenți au continuat într-un studiu deschis de extensie pe termen lung. După 5 ani de tratament cu adalimumab, 74,0 % (37/50) din cei 50 pacienți rămași în studiu au continuat să fie în remisiune clinică și 92,0 % (46/50) din pacienți au continuat să aibă un răspuns clinic conform IABC.

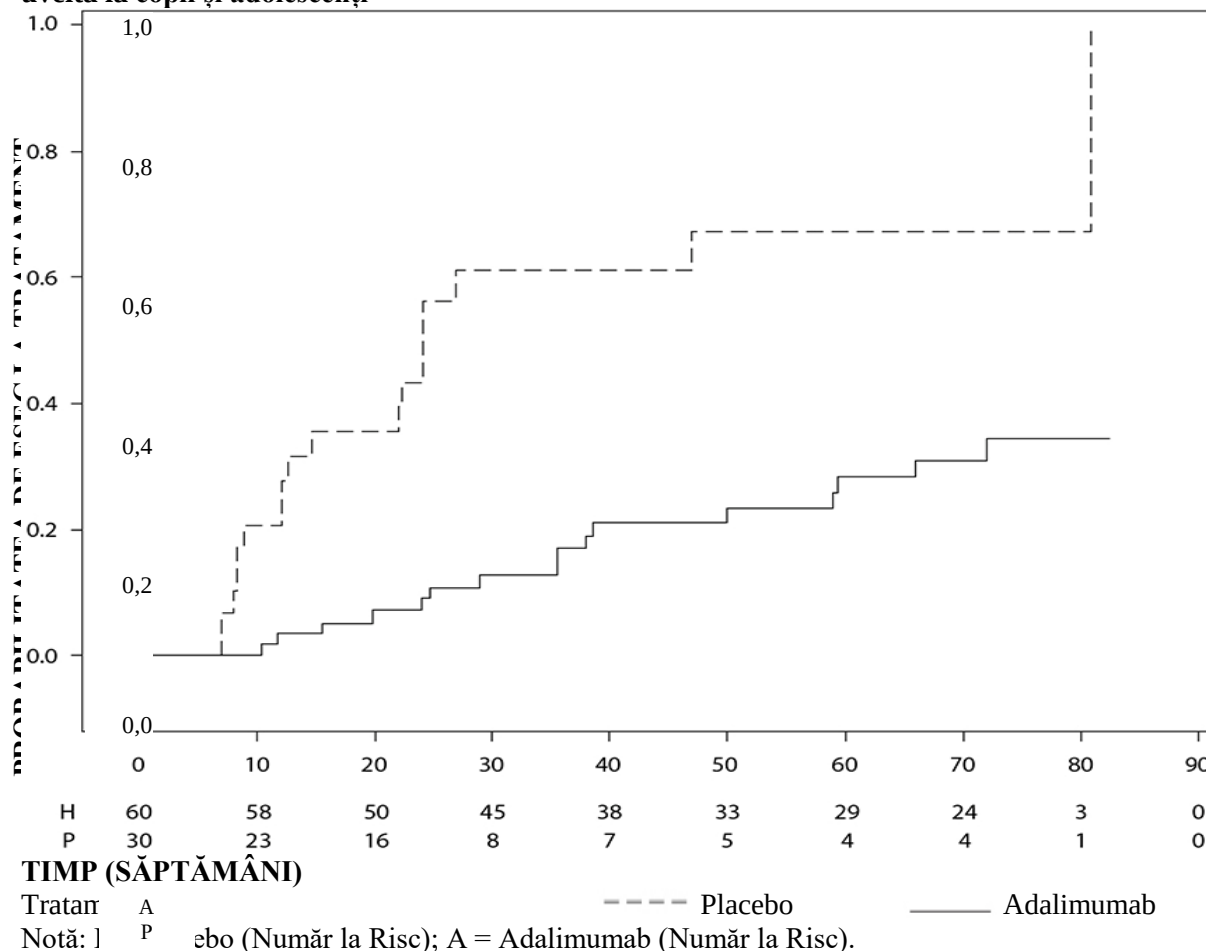
Uveită la copii

Siguranța și eficacitatea adalimumab au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu AJI asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă activă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. Pacienților li s-a administrat fie placebo, fie adalimumab 20 mg (dacă aveau < 30 kg) sau adalimumab 40 mg (dacă aveau ≥ 30 kg) la două săptămâni asociat cu doza lor inițială de metotrexat. Criteriul final principal de evaluare a fost „timpul până la apariția eșecului la tratament”. Criteriile care au caracterizat eșecul la tratament au fost agravarea sau non-ameliorarea susținută a inflamației oculare, ameliorarea parțială cu dezvoltarea comorbidităților oculare susținute sau agravarea comorbidităților oculare, utilizarea neautorizată a medicamentelor concomitente și oprirea tratamentului pe o perioadă lungă de timp.

Răspuns clinic

Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 2, $p < 0,0001$ din testul de tip log rank). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții la care s-a administrat placebo, în timp ce la subiecții tratați cu adalimumab, timpul median până la apariția eșecului la tratament nu a putut fi estimat deoarece mai puțin de jumătate dintre acești subiecți au prezentat eșec la tratament. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75 % față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc ($RR = 0,25$ [II 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în studiul privind uveita la copii și adolescenți



5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a 24 mg/m² (doza maximă de 40 mg) la două săptămâni la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJI) care aveau vârsta între 4 și 17 ani, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru (valori măsurate din săptămâna 20 până în săptămâna 48), a fost de $5,6 \pm 5,6$ μg/ml (CV 102 %) în cazul în care s-a utilizat adalimumab fără metotrexat, și de $10,9 \pm 5,2$ μg/ml (CV 47,7 %) în cazul utilizării concomitente a metotrexatului.

La pacienții cu AJI forma poliarticulară care aveau vârsta între 2 până la 4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea < 15 kg doza de adalimumab 24 mg/m², concentrațiile plasmatice medii la starea de echilibru a adalimumabului au fost de $6,0 \pm 6,1$ μg/ml (101 % CV) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat și de $7,9 \pm 5,6$ μg/ml (71,2 % CV) în cazul în care s-a utilizat concomitent metotrexat.

După administrarea a 24 mg/m² (maxim 40 mg) subcutanat o dată la două săptămâni la pacienții cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, concentrațiile serice medii la starea de echilibru ale adalimumabului (valori măsurate în săptămâna 24) au fost de $8,8 \pm 6,6$ μg/ml atunci când adalimumab s-a administrat fără metotrexat și de $11,8 \pm 4,3$ μg/ml atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

După administrarea subcutanată a 0,8 mg/kg (maxim 40 mg) o dată la două săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic, media $\pm$ DS la starea de echilibru a concentrației minime de adalimumab a fost de aproximativ $7,4 \pm 5,8$ μ g/ml (79 % CV).

La pacienții copii și adolescenți cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducție de tip deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în săptămânile 0 și respectiv 2, în funcție de greutatea corporală cu limita de 40 kg. În săptămâna 4, pacienții au fost randomizați 1:1 în grupuri de tratament de întreținere în funcție de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg la două săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media ($\pm$ DS) concentrațiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) și $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml pentru pacienții < 40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienții care au menținut tratamentul randomizat, media ($\pm$ DS) concentrațiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml pentru grupul cu doză standard și $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml pentru grupul cu doză redusă. Concentrațiile medii minime au fost menținute la pacienții care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienții care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, concentrațiile serice medii ($\pm$ DS) ale adalimumab în săptămâna 52 au fost de $15,3 \pm 11,4$ g/mL (40/20 mg, săptămânal) și de $6,7 \pm 3,5$ g/mL (20/10 mg, săptămânal).

Expunerea la adalimumab a pacienților copii și adolescenți cu uveită a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți pediatrici în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în cazul utilizării unei doze de încărcare la copii cu vârsta < 6 ani. Datele anticipate privind expunerile indică faptul că, în absența metotrexatului, doza de încărcare poate duce la o creștere inițială a expunerii sistemice.

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

Pe baza datelor din studiile clinice efectuate la pacienții cu AJI (AJIp și AAE), s-a stabilit o relație expunere-răspuns între concentrațiile plasmatice și răspunsul ACR 50 pediatric. Concentrația plasmatică aparentă a adalimumab care determină jumătate din probabilitate maximă de răspuns ACR 50 pediatric (EC50) a fost de 3 μ g/ml (ÎI 95%: 1-6 μ g/ml).

Relația expunere-răspuns între concentrația de adalimumab și eficacitate la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic sever a fost stabilită pentru PASI 75 și respectiv PGA normal sau minim. PASI 75 și PGA normal sau minim au crescut cu creșterea concentrației de adalimumab, ambele cu o EC50 aparentă similară de aproximativ 4,5 μ g/ml (ÎI 95% 0,4-47,6 și respectiv 1,9-10,5).

Adulți

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbția și distribuția adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64 %. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 și 10 mg/kg, concentrațiile au fost proporționale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~ 40 mg), clearance-ul a variat între 11 și 15 ml/oră, volumul de distribuție (V_{ss}) a variat între 5 și 6 litri, iar timpul de înjumătățire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentrațiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulți pacienți cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96 % din concentrațiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienții adulți cu poliartrită

reumatoidă (PR), media concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 µg/ml (fără administrarea concomitentă de metotrexat) și respectiv de 8 până la 9 µg/ml (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentrațiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporțional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 și 80 mg la două săptămâni și săptămânal.

La pacienții adulți cu psoriazis, media la starea de echilibru a concentrației minime a fost de 5 µg/ml în timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni în monoterapie.

La pacienții cu boala Crohn, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 µg/ml de inițiere la doza de încărcare adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg în săptămâna 2. La pacienții cu boala Crohn, se ating concentrații plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 µg/ml de inițiere la doza de încărcare adalimumab 160 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 80 mg în săptămâna 2. S-a observat la pacienții cu boală Crohn care au primit o doză de întreținere adalimumab 40 mg la două săptămâni, o medie a concentrațiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 µg/ml.

La pacienții adulți cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg la două săptămâni în săptămâna 1, a avut ca rezultat concentrații medii la starea de echilibru de aproximativ 8 până la 10 µg/ml.

Modelarea și simularea farmacocinetică și farmacodinamică a populației au anticipat expunerea și eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienții tratați cu 80 mg la două săptămâni atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg în fiecare săptămână (inclusiv pacienți adulți cu PR, HS, CU, BC sau Ps, și pacienți copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg cu BC și CU).

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaționale cu date de la peste 1300 de pacienți cu PR au dezvăluit o tendință către un clearance aparent mai mare al adalimumabului odată cu creșterea greutății corporale. După ajustarea dozei în funcție de diferențele de greutate, sexul și vârsta au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentrațiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienții cu AAA măsurabili.

Insuficiență hepatică sau renală

Adalimumabul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doză unică, după doze repetate și genotoxicitatea.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrion-fetale/evoluției perinatale a fost efectuat la maimuțe cynomolgus cu doze de 0, 30 și 100 mg/kg (9-17 maimuțe/grup) și nu a evidențiat leziuni ale fetilor datorate administrării de adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate și nici o evaluare standard a fertilității și a toxicității postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucișată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor și din cauza prezenței unor anticorpi neutralizanți la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic
Acetat de sodiu trihidrat
Glicină
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Seringa preumplută Yuflyma poate fi depozitat la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o perioadă de până la 31 de zile. Seringa preumplută trebuie să fie ferit de lumină și aruncat dacă nu este utilizat în perioada de 31 de zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Yuflyma 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție injectabilă într-o seringă preumplută (sticlă de tip I) cu piston opritor (cauciuc bromobutolic) și un ac cu un suport de ac (elastomer termoplastic).

Pachete de:

- 1 seringă preumplută (0,4 ml soluție sterilă) cu 2 tampoane alcool.
- 2 seringi preumplute (0,4 ml soluție sterilă), cu 2 tampoane alcool.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungaria

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Yuflyma 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/20/1513/017

EU/1/20/1513/018

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA
SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Republica Coreea

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Franța

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Germania

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Germania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea Yuflyma în fiecare Stat Membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu privire la conținutul și formatul programului educațional, inclusiv modalitățile de distribuție, precum și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea competentă națională. Programul educațional constă dintr-un Card de reamintire pentru pacient.

Cardul de reamintire pentru pacient conține informații importante privind siguranța, pe care un pacient trebuie să le cunoască înainte și în timpul tratamentului cu Yuflyma. Acest card de reamintire vizează evidențierea riscului de infecții grave, tuberculoză (TBC), malignități, tulburări de demielinizare (inclusiv scleroză multiplă [SM], sindrom Guillain Barré [SGB] și neurită optică [NO] și BCG ca urmare a expunerii in utero la Yuflyma după vaccinarea cu vaccin viu BCG.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru în care este pus pe piață Yuflyma, profesioniștii din domeniul sănătății, despre care se preconizează că vor prescrie și utiliza adalimumab, au acces/li se furnizează următoarele materiale educaționale:

Cardurile de reamintire pentru pacient (adulți, copii și adolescenți) conține următoarele elemente cheie

- Tratamentul cu Yuflyma poate crește riscul de infecții, inclusiv tuberculoza, cancerul și
- probleme ale sistemului nervos;
- Semne sau simptome ale acestor preocupări privind siguranța și când să solicitați atenție unui profesionist din domeniul sănătății;
- Importanța de a nu primi vaccinuri vii și de a informa personalul medical că pacientul primește tratament în caz de sarcină;
- Instrucțiuni pentru înregistrarea numelui mărcii și a numărului de lot al medicației pentru a asigura trasabilitatea;
- Datele de contact ale medicului care prescrie adalimumab.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL ORIGINAL**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU SERINGA PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O seringă preumplută de 0,4 ml conține 40 mg adalimumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută

2 tamponane alcool

2 seringi preumplute

2 tamponane alcool

4 seringi preumplute

4 tamponane alcool

6 seringi preumplute

6 tamponane alcool

1 seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

2 tamponane alcool

2 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac

2 tamponane alcool

4 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac

4 tamponane alcool

6 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac

6 tamponane alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Exclusiv de unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Seringile preumplute trebuie păstrate în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Consultați prospectul pentru detalii de depozitare alternative.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1513/001 1 seringă preumplută
EU/1/20/1513/002 2 seringi preumplute
EU/1/20/1513/003 4 seringi preumplute
EU/1/20/1513/004 6 seringi preumplute
EU/1/20/1513/005 1 seringă preumplută cu apărătoare pentru ac
EU/1/20/1513/006 2 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac
EU/1/20/1513/007 4 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac
EU/1/20/1513/008 6 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Yuflyma 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETA DE PE SERINGA PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Yuflyma 40 mg injecție
adalimumab
S.C.

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU STILOU INJECTOR PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un stilou injector preumplut de 0,4 ml conține 40 mg adalimumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector preumplut

2 tamponane alcool

2 stilouri injectoare preumplute

2 tamponane alcool

4 stilouri injectoare preumplute

4 tamponane alcool

6 stilouri injectoare preumplute

6 tamponane alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Exclusiv de unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Consultați prospectul pentru detalii de depozitare alternative.

A se păstra stiloul injector preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra stilouri injectoare preumplute în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1513/009 1 stilou injector preumplut

EU/1/20/1513/010 2 stilouri injectoare preumplute

EU/1/20/1513/011 4 stilouri injectoare preumplute

EU/1/20/1513/012 6 stilouri injectoare preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Yuflyma 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETĂ PENTRU STILOU INJECTOR PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Yuflyma 40 mg injecție
adalimumab
Administrare subcutanată

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL ORIGINAL**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU SERINGA PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O seringă preumplută de 0,8 ml conține 80 mg adalimumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 seringă preumplută
2 tampoane alcool

1 seringă preumplută cu apărătoare pentru ac
2 tampoane alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Exclusiv de unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Consultați prospectul pentru detalii de depozitare alternative.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

EU/1/20/1513/013 1 seringă preumplută

EU/1/20/1513/014 1 seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Yuflyma 80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETA DE PE SERINGA PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Yuflyma 80 mg injecție
adalimumab
S.C.

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

80 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU STILOU INJECTOR PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un stilou injector preumplut de 0,8 ml conține 80 mg adalimumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 stilou injector preumplut
2 tampoane alcool

3 stilouri injectoare preumplute
4 tampoane alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Exclusiv de unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Consultați prospectul pentru detalii de depozitare alternative.

A se păstra stiloul injector preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra stilouri injectoare preumplute în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1513/015 1 stilou injector preumplut

EU/1/20/1513/016 3 stilouri injectoare preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Yuflyma 80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETĂ PENTRU STILOU INJECTOR PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Yuflyma 80 mg injecție
adalimumab
Administrare subcutanată

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

80 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL ORIGINAL

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yuflyma 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O seringă preumplută de 0,2 ml conține 20 mg adalimumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 seringă preumplută
2 tamponane alcool

2 seringă preumplută
2 tamponane alcool

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Exclusiv de unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Consultați prospectul pentru detalii de depozitare alternative.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

EU/1/20/1513/017 2 seringi preumplute

EU/1/20/1513/018 1 seringă preumplută

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Yuflyma 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETA DE PE SERINGA PREUMPLUTĂ**

**7. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Yuflyma 20 mg injecție
adalimumab
S.C.

8. MOD DE ADMINISTRARE

9. DATA DE EXPIRARE

EXP

10. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

11. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

20 mg/0,2 ml

12. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută adalimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un **Card de reamintire pentru pacient**, care conține informații importante privind siguranța, informații pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza Yuflyma și în timpul tratamentului cu Yuflyma. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de reamintire pentru pacient** în timpul tratamentului și timp de încă 4 luni după ultima injecție de Yuflyma administrată.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Yuflyma și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Yuflyma
3. Cum să utilizați Yuflyma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Yuflyma
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Yuflyma și pentru ce se utilizează

Yuflyma conține substanța activă adalimumab, un medicament care acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare a organismului).

Yuflyma este destinat tratamentului următoarelor afecțiuni inflamatorii:

- Poliartrită reumatoidă
- Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară
- Artrită asociată entezitei
- Spondilită anchilozantă
- Spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante
- Artrită psoriazică
- Psoriazis în plăci
- Hidradenită supurativă
- Boală Crohn
- Colită ulcerativă
- Uveită neinfecțioasă

Ingredientul activ din Yuflyma, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali

sunt proteine care se leagă de o țintă specifică din organism.

Ținta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNF α), care este prezentă în concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii enumerate mai sus. Legându-se de TNF α , Yuflyma reduce procesul inflamator din aceste boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Yuflyma poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Yuflyma poate să încetinească leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Yuflyma poate fi administrat singur.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Artrita idiopatică juvenilă forma poliarticulară este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Yuflyma este utilizat pentru tratarea artritei idiopatice juvenile forma poliarticulară la pacienții începând cu vârsta de 2 ani. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Yuflyma poate fi administrat singur.

Artrită asociată entezitei

Artrita asociată entezitei este o boală inflamatorie a articulațiilor și a locurilor unde tendoanele se prind de os.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți cu vârsta de la 6 ani. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante sunt boli inflamatorii ale coloanei vertebrale.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante și a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor asociată de obicei psoriazisului.

Yuflyma se utilizează pentru tratarea artritei psoriazice la adulți. Yuflyma poate să încetinească deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și să îmbunătățească activitatea fizică. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Psoriazis în plăci

Psoriazisul în plăci este o afecțiune inflamatorie a pielii care determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți și
- psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta între 4-17 ani la care tratamentul topic și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune, fie acestea nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie cronică și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (proeminențe tari) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- hidradenitei supurative moderată până la severă la adulți
- a hidradenitei moderate până la severe, supurativă, la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani.

Yuflyma poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Boală Crohn

Boala Crohn este o afecțiune inflamatoare a tractului digestiv. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- bolii Crohn moderate până la severe la adulți și
- bolii Crohn moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului gros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- colitei ulcerative moderate până la severe la adulți și
- colitei ulcerative moderate până la severe la copii și adolescenți de la vârsta de 6 până la 17 ani.

Este posibil să vi se administreze inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste

medicamente, vi se va administra Yuflyma.

Uveită neinfecțioasă la adulți și copii

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani.

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Yuflyma acționează prin reducerea acestei inflamații.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Yuflyma

Nu utilizați Yuflyma:

- Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi „Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Yuflyma.

Reacții alergice

- În cazul în care prezentați reacții alergice simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate, întrerupeți injecțiile cu Yuflyma și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecții

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior), spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Yuflyma. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Yuflyma. Dacă funcția plămânilor dumneavoastră este afectată, acest risc crește. Aceste infecții pot fi severe, inclusiv
 - tuberculoză
 - infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii
 - infecție severă de sânge (sepsis)

- În cazuri rare, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.
- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în regiuni în care infecțiile micotice (de exemplu, histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză) sunt foarte frecvente.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.
- Dacă aveți mai mult de 65 ani și utilizați Yuflyma puteți fi mai susceptibil la infecții. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu Yuflyma. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoză

- Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă aveți tuberculoză activă, nu utilizați Yuflyma.
 - Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu Yuflyma, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Yuflyma. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de reamintire pentru pacient**.
 - Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză.
 - Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatite B

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB.
- Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HBV. Yuflyma poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus.
- Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imunitar, reactivarea VHB poate amenința viața.

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare, informați medicul dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Yuflyma. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltați o boală demielinizantă (o boală care afectează învelișul protector al

nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Yuflyma sau să continuați să fiți tratați cu Yuflyma. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Yuflyma.
- Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
- Se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul vaccinal pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Yuflyma.
- Dacă ați utilizat Yuflyma pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de aproximativ 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Yuflyma în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu Yuflyma, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Yuflyma.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu Yuflyma sau cu alți blocanți ai TNF.
- Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă).
- Dacă utilizați Yuflyma poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează Yuflyma, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Yuflyma.
- În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienții care utilizează Yuflyma.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.

- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boală autoimună

- În cazuri rare, tratamentul cu Yuflyma poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Copii și adolescenți

- Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Yuflyma.

Yuflyma împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Nu trebuie să luați Yuflyma împreună cu medicamente care conțin următoarele substanțe active, din cauza riscului crescut de infecții severe:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma se poate utiliza împreună cu:

- metotrexat
- alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur)
- steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Yuflyma.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Yuflyma poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit Yuflyma în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Yuflyma.
- Yuflyma poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat Yuflyma în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecție.
- Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății despre utilizarea Yuflyma în timpul sarcinii dumneavoastră. Pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați

capitolul „Atenționări și precauții”.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Yuflyma poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Yuflyma poate să apară senzația că se învârtă casa și tulburări de vedere.

Yuflyma conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,4 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Yuflyma

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Yuflyma pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Yuflyma cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	40 mg la două săptămâni	Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați Yuflyma. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Yuflyma poate fi utilizat și singur. Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Yuflyma, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de Yuflyma săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți, adolescenți și copii, cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutatea cuprinsă între 10 kg și până la 30 kg	20 mg la două săptămâni	Nu este cazul
--	-------------------------	---------------

Artrită asociată entezitei		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți, adolescenți și copii, cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul
Adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutatea cuprinsă între 15 kg și până la 30 kg	20 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Psoriazis în plăci		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni.	Dacă aveți un răspuns nepotrivit, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	Doza inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Nu este cazul
Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani, cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg	Prima doză de 20 mg, urmată de 20 mg o săptămână mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Nu este cazul

Hidradenită supurativă		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmate de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) după două săptămâni. După alte două se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform	Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

	recomandărilor medicului dumneavoastră.	
Adolescenți de la vârsta de 12 ani până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	Doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni.	Dacă aveți un răspuns nepotrivit la Yuflyma, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Boală Crohn		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o primă doză de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) după două săptămâni. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani, cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză este de 40 mg, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză inițială de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească frecvența administrării la 20 mg în fiecare săptămână.

Colită ulcerativă		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40	Medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau la 80 mg la două

	mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) după două săptămâni. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	săptămâni.
Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.
Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.

Uveită neinfecțioasă la adulți și copii		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții într-o zi), urmată de 40 mg o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Corticosteroizii sau alte medicamente care influențează sistemul imunitar pot fi continuate în timp ce utilizează Yuflyma. Yuflyma poate fi de asemenea administrat și în monoterapie.
Adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani, cu greutatea mai mică de 30 kg	20 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 40 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 20 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Yuflyma să se facă asociat cu metotrexat.
Adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani, cu greutatea de cel puțin 30 kg	40 mg la două săptămâni	Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Yuflyma este recomandat pentru utilizarea în tratamentul concomitent cu

		metotrexat.
--	--	-------------

Mod și cale de administrare

Yuflyma este administrat sub formă de injecție sub piele (prin injecție subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare a Yuflyma sunt furnizate la punctul 7 „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă utilizați mai mult Yuflyma decât trebuie

Dacă vă administrați accidental Yuflyma mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult Yuflyma. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați YUFLYMA

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Yuflyma imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați-vă următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să vă administrați o doză.

Dacă încetați să utilizați Yuflyma

Decizia de a înceta utilizarea Yuflyma trebuie discutată cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întreruperea Yuflyma.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 4 luni după ultima injecție de Yuflyma.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări

- erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică
- umflarea feței, mâinilor, picioarelor
- dificultăți la respirație, la înghițire
- dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări

- semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare
- senzație de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- furnicături

- amorțeală
- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Yuflyma.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- reacții la locul administrării (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi la locul injectiei)
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie)
- dureri de cap
- dureri abdominale
- greață și vărsături
- erupție cutanată
- dureri musculare și osoase

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă)
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
- infecții cutanate (inclusiv celulită și herpes zoster)
- infecții ale urechii
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece)
- infecții ale tractului genital
- infecții ale tractului urinar
- infecții micotice
- infecții ale articulațiilor
- tumori benigne
- cancer cutanat
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere)
- deshidratare
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie)
- anxietate
- tulburări ale somnului
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli
- migrenă
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare)
- tulburări de vedere
- inflamația ochilor
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor
- vertij (senzație de amețeală sau învârtire)
- senzație că inima bate repede
- tensiune arterială crescută
- înroșirea feței
- hematom (acumularea sângelui în afara vaselor de sânge)
- tuse
- astm

- senzație de lipsă de aer
- sângerări gastro-intestinale
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
- boală de reflux a acidului gastric
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată)
- mâncărimi
- erupție pruriginoasă
- învinețire
- inflamații ale pielii (ca de exemplu eczemă)
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare
- transpirații abundente
- căderea părului
- apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului
- spasme musculare
- sânge în urină
- tulburări renale
- durere în piept
- edem (umflare)
- febră
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor
- tulburări ale vindecării

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută)
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală)
- infecții ale ochilor
- infecții bacteriene
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros)
- cancer
- cancer care afectează sistemul limfatic
- melanom
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
- tremor (tremurături)
- neuropatie (tulburare a nervilor)
- accident vascular cerebral
- pierderea auzului, zgomote în urechi
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor
- infarct miocardic
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamația unei vene și cheag pe venă, obstrucția unui vas de sânge
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații)
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare)
- efuziune pleurală (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural)
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate

- dificultăți la înghițire
- edem facial (umflarea feței)
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
- ficat gras
- transpirații nocturne
- răni
- oboseală musculară neobișnuită
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe)
- întreruperi ale somnului
- impotență
- inflamații

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă)
- reacții alergice severe însoțite de șoc
- scleroză multiplă
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului)
- oprirea pompării sângelui de către inimă
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
- perforație intestinală (orificiu la nivelul intestinului)
- hepatită
- reactivarea hepatitei B
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
- vasculită cutanată (inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii)
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție cutanată)
- edem facial (umflarea feței) asociat cu reacții alergice
- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie)
- sindrom asemănător lupusului
- angioedem (umflătură localizată a feței)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- sarcom Kaposi, un cancer rar legat de infecția cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi apare cel mai frecvent ca leziuni mov pe piele.
- insuficiență hepatică
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrișă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară)
- Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

Unele reacții adverse observate la Yuflyma nu au fost însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de celule roșii în sânge
- creșterea grăsimilor în sânge
- creșterea enzimelor hepatice

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de trombocite în sânge
- creșterea acidului uric în sânge
- valori modificate ale sodiului în sânge
- scăderea valorii calciului în sânge
- scăderea valorii fosforului în sânge
- creșterea zahărului în sânge
- creșterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
- prezența autoanticorpilor în sânge
- scăderea valorii potasiului în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

- scăderea numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Yuflyma

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/cutie după EXP.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută **cu protecție** în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți), seringă preumplută Yuflyma **cu apărătoare pentru ac** poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 31 de zile - asigurați-vă că este protejată de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura

camerei, seringă preumplută **trebuie să fie utilizat în termen de 31 de zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată seringă preumplută din frigider și data la care seringă trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Yuflyma

Substanța activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată YUFLYMA seringă preumplută cu apărătoare pentru ac și conținutul ambalajului

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 40 mg dizolvat în 0,4 ml de soluție.

YUFLYMA seringă preumplută este o seringă din sticlă care conține o soluție de adalimumab. Pachetul cu 1 stilou injector preumplut conține 2 tampoane alcool (1 rezervă). În cazul pachetelor cu 2, 4 și 6 stilouri injectoare preumplute, fiecare stilou injector preumplut conține 1 tampon alcool.

Yuflyma seringă preumplută este o seringă din sticlă care conține o soluție de adalimumab. Pachetul cu 1 stilou injector preumplut cu apărătoare pentru ac conține 2 tampoane alcool (1 rezervă). În cazul pachetelor cu 2, 4 și 6 seringi preumplute cu apărătoare pentru ac, fiecare seringă preumplută cu apărătoare pentru ac conține 1 tampon alcool.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Yuflyma este disponibil numai ca seringă preumplută și/sau stilou injector preumplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungaria

Fabricantul

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Franța

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Germania

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Germania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

7. Instrucțiuni de utilizare

- Următoarele instrucțiuni explică cum să vă administrați o injecție subcutanată cu Yuflyma folosind seringă preumplută. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas.
- Medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul vă va instrui cu privire la tehnica auto-administrării.
- **Nu** încercați să vă autoadministrați injecția până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie pregătită și realizată injecția.
- După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.
- Utilizați doar o singură seringă preumplută pentru o injecție.

Yuflyma Seringă preumplută

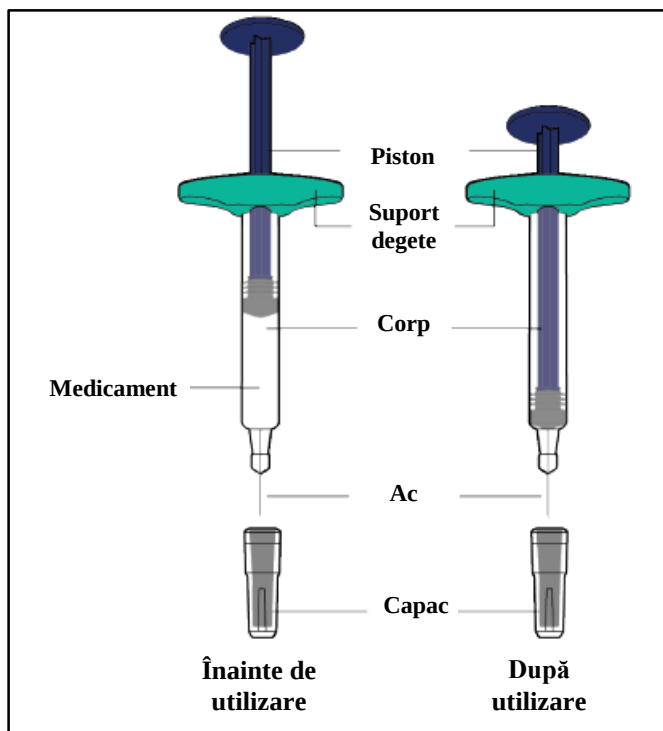


Figura A

Nu utilizați seringă preumplută dacă:

- este crăpată sau deteriorată.
- data de expirare a trecut.
- a fost scăpat pe o suprafață tare.

Nu scoateți capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției. A nu se lăsa Yuflyma la vederea și îndemâna copiilor.

1. Adunați materialele necesare pentru injecție

- a. Pregătiți o suprafață curată, plană, precum o masă sau blat, într-o zonă bine luminată.
- b. Scoateți 1 seringă preumplută din cutia depozitată în frigider.
 - Țineți corpul seringii preumplută atunci când o scoateți din cutie. **Nu** atingeți pistonul.
- c. Asigurați-vă că aveți următoarele materiale:
 - Seringă preumplută
 - Tampon alcool sanitar

Nu este inclus în cutie:

- Tampon de vată sau tifon
- Bandaj adeziv
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite

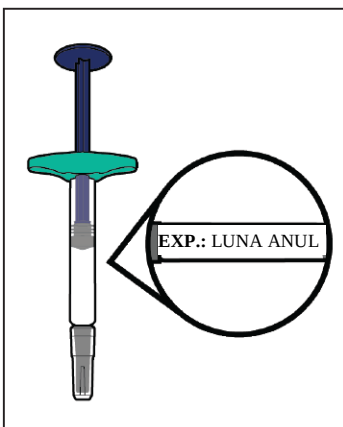


Figura B

2. Inspectați seringă preumplută

- a. Asigurați-vă că aveți medicamentul corect (Yuflyma) și doza corespunzătoare.
- b. Priviți seringă preumplută și asigurați-vă că nu este crăpată sau deteriorată.
- c. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute.

Nu utilizați seringă preumplută dacă:

- este crăpată sau deteriorată.
- data de expirare a trecut.
- a fost scăpat pe o suprafață tare.

3. Inspectați medicamentul

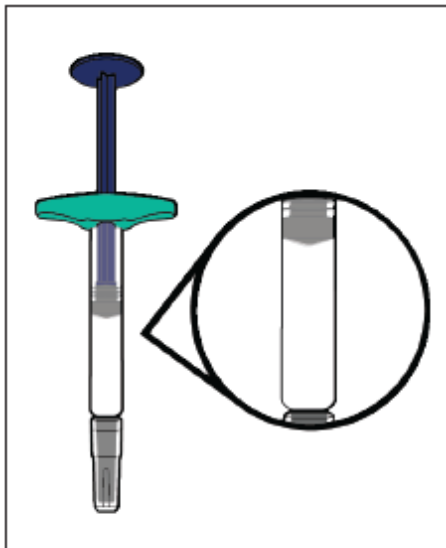


Figura C

- a. Uitați-vă la medicament și asigurați-vă că lichidul este limpede, incolor până la maro pal și fără particule.
- **Nu** utilizați seringă preumplută dacă lichidul este decolorat (galben sau maro închis), tulbure sau conține particule.
- Puteți vedea bule de aer în lichid. Acest lucru este normal.

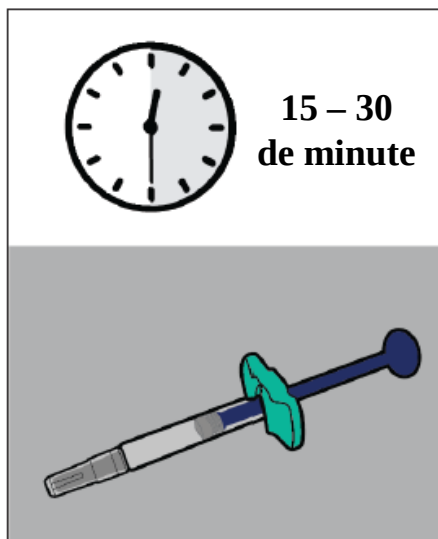


Figura D

4. Așteptați între 15 și 30 de minute

- a. Lăsați seringă preumplută la temperatura camerei pentru 15 - 30 de minute pentru a-i permite să se încălzească.
- **Nu** încălziți seringă preumplută folosind drept surse de încălzire apa fierbinte sau cuptorul cu microunde.

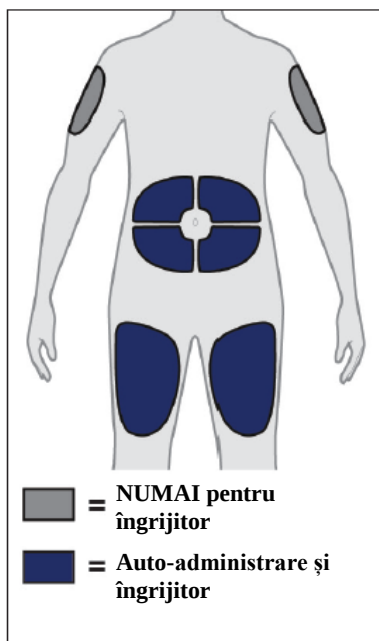


Figura E

5. Alegeți un loc de injecție corespunzător

a. Vă puteți injecta în:

- partea din față a coapselor.
 - abdomenul dumneavoastră, cu excepția celor 5 cm (2 cm) din jurul buricului (ombilicului).
 - zona exterioară a părții superioare a brațului (NUMAI dacă sunteți îngrijitor).
- **Nu** injectați în pielea aflată la o distanță mai mică de 5 cm (2 inch) de buricul (ombilicul) dumneavoastră sau în pielea înroșită, dură, sensibilă, deteriorată, învinețită sau cicatrizată.
 - Dacă aveți psoriazis, **nu** injectați în zone în care pielea este ridicată, groasă, înroșită sau descuamată sau într-o zonă cu leziuni cutanate.
 - **Nu** injectați prin haine.
- b. Utilizați un loc pentru injecție nou de fiecare dată când faceți o injecție. Fiecare loc pentru injecție nou trebuie să fie la cel puțin 3 cm (1,2 inch) distanță de locul pentru injecție pe care l-ați utilizat anterior.

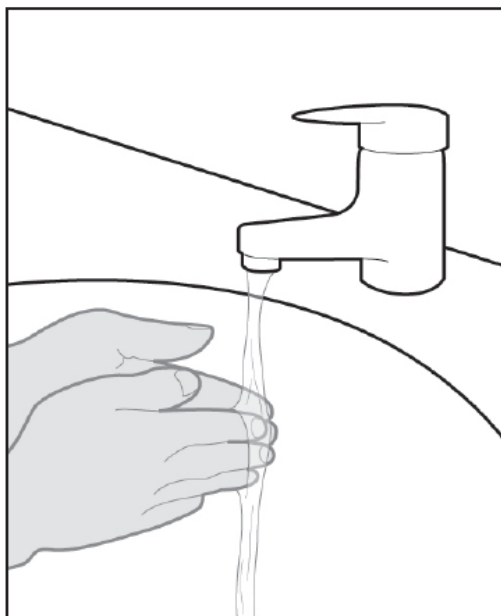


Figura F

6. Spălați-vă pe mâini

- a. Spălați-vă mâinile cu apă și săpun și uscați-le bine.

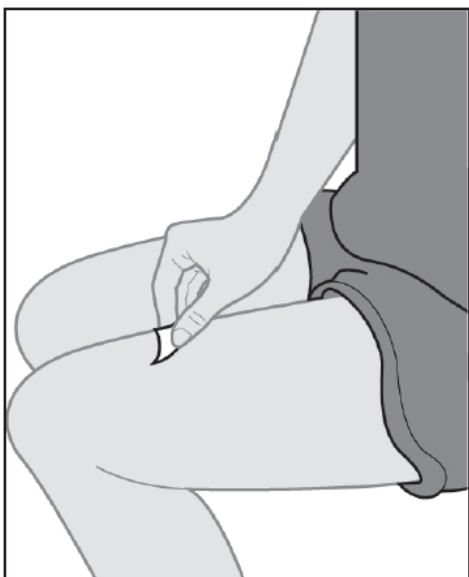


Figura G

7. Curățați locul pentru injecție

- a. Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool folosind o circulare circulară.
- b. Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.

- **Nu** suflați și nu atingeți locul de injecție din nou, înainte de administrarea injecției.

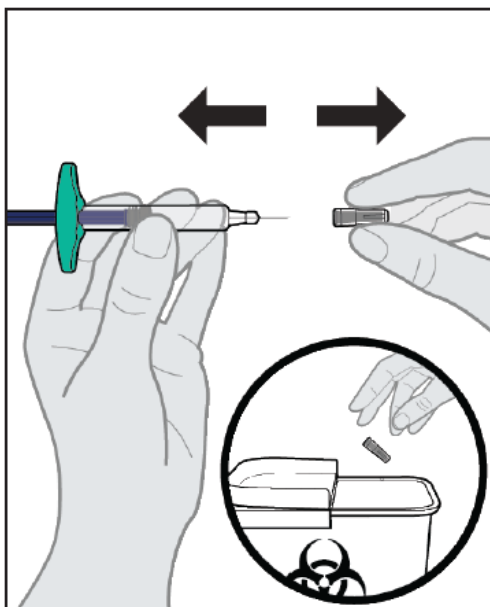


Figura H

8. Scoateți capacul

- a. Scoateți capacul ținând corpul seringii preumplute cu o mână. Trageți drept cu grijă capacul acului cu mâna cealaltă.

- **Nu** îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției.

- **Nu** atingeți acul. Se poate produce o leziune prin înțepare cu acul.

- **Nu** reacoperiți seringă preumplută. Eliminați capacul imediat în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

- Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul acului

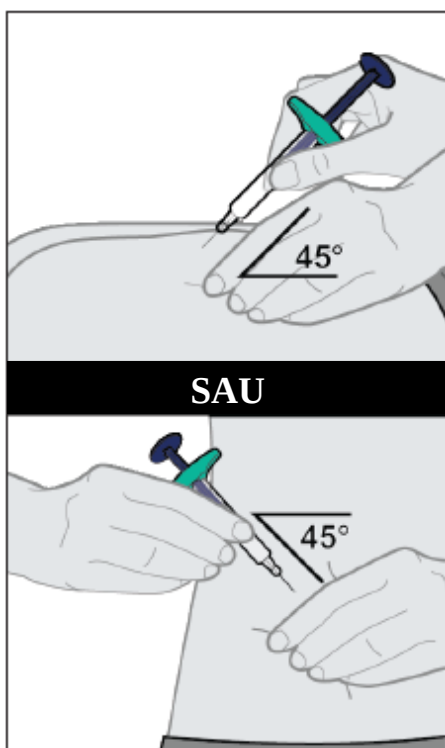


Figura I

9. Introduceți seringă preumplută în locul de injecție

- Apucați ușor un pli de piele la locul de injecție cu o mână.
- Ținând corpul seringii preumplute, introduceți acul complet în pliul pielii, la un unghi de 45 de grade, cu o mișcare rapidă și asemănătoare cu cea din jocul de darts.

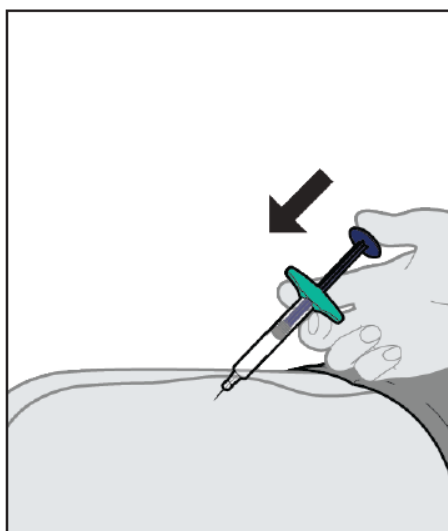


Figura J

10. Administrați injecția

- După introducerea acului, dați drumul pielii apucate.
 - Împingeți încet pistonul până la capăt până când tot lichidul este injectat și seringă este goală.
- Nu** modificați poziția seringii preumplute după ce ați început administrarea injecției.

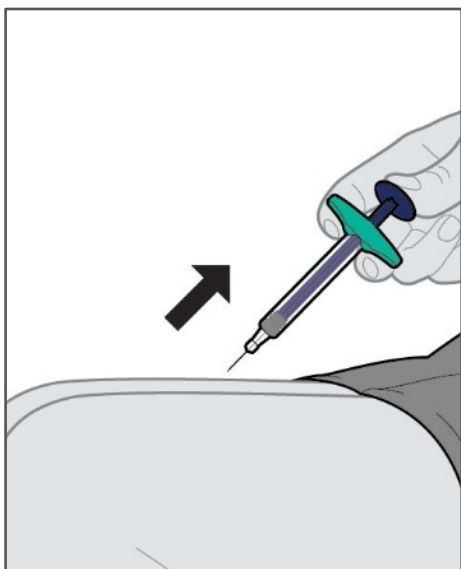


Figura K

11. Îndepărtați seringă preumplută de la locul de injecție și îngrijiți locul de injecție

- a. După ce ați golit seringă preumplută, îndepărtați seringă preumplută de piele la același unghi la care a fost introdusă.
- b. Tratați locul pentru injecție prin presarea ușoară, nu frecarea, a unui tampon de vată sau tifon la locul pentru injecție și aplicați un bandaj adeziv, dacă este necesar. Poate apărea o ușoară sângerare.

- Nu reutilizați seringă preumplută.
- Nu atingeți acul și nu încercați să îl reacoperiți.
- Nu frecați locul injecției.



Figura L

12. Eliminați seringă preumplută

- Nu reacoperiți seringă preumplută.
- a. Aruncați seringă preumplută folosită într-o recipient special pentru eliminarea obiectelor ascuțite conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.
- b. Tamponul cu alcool și ambalajul pot fi aruncate în gunoiul menajer.
- Nu lăsați niciodată seringă preumplută și recipientul special pentru eliminarea obiectele ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.

Yuflyma seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

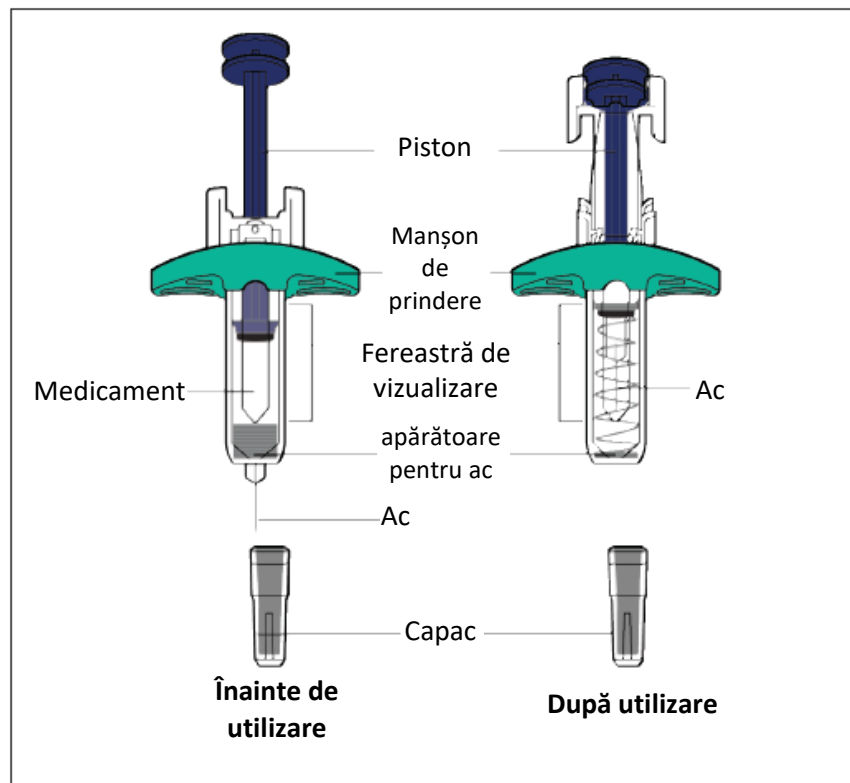


Figura A

Nu utilizați seringă preumplută dacă:

- este crăpată sau deteriorată.
- data de expirare a trecut.
- a fost scăpat pe o suprafață tare.

Nu scoateți capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției. A nu se lăsa Yuflyma la vederea și îndemâna copiilor.

1. Adunați materialele necesare pentru injecție

- a. Pregătiți o suprafață curată, plană, precum o masă sau blat, într-o zonă bine luminată.
- b. Scoateți 1 seringă preumplută din cutia depozitată în frigider.
 - Țineți corpul seringii preumplută atunci când o scoateți din cutie. **Nu atingeți pistonul.**
- c. Asigurați-vă că aveți următoarele materiale:
 - Seringă preumplută
 - Tampon cu alcool sanitar

Nu este inclus în cutie:

- Tampon de vată sau tifon
- Bandaj adeziv
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite

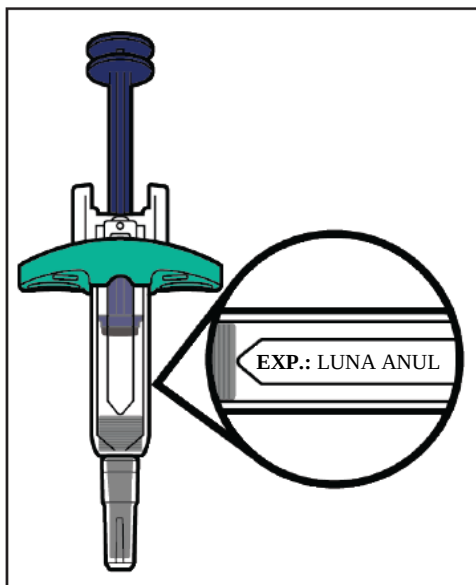


Figura B

2. Inspectați seringă pre-umplută

- a. Asigurați-vă că aveți medicamentul corect (Yuflyma) și doza corespunzătoare.
- b. Priviți seringă preumplută și asigurați-vă că nu este crăpată sau deteriorată.
- c. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute.

Nu utilizați seringă preumplută dacă:

- este crăpată sau deteriorată.
- data de expirare a trecut.
- a fost scăpat pe o suprafață tare.

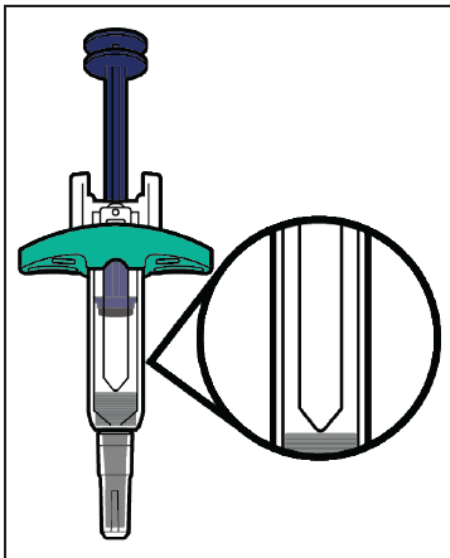


Figura C

3. Inspectați medicamentul

- a. Uitați-vă la medicament și asigurați-vă că lichidul este limpede, incolor până la maro pal și fără particule.
- Nu utilizați seringă preumplută dacă lichidul este decolorat (galben sau maro închis), tulbure sau conține particule.
- Puteți vedea bule de aer în lichid. Acest lucru este normal.

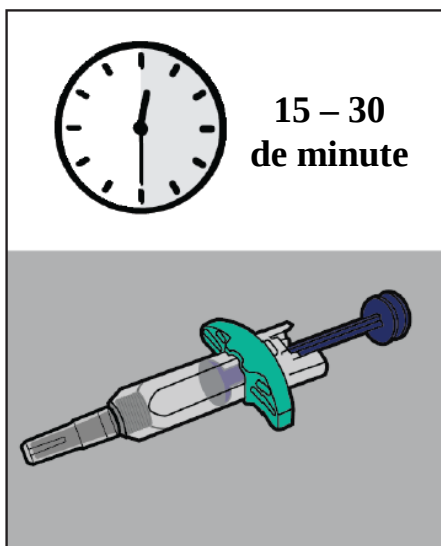


Figura D

4. Așteptați între 15 și 30 de minute

- a. Lăsați seringă preumplută la temperatura camerei pentru 15-30 de minute pentru a-i permite să se încălzească.
- Nu încălziți seringă preumplută folosind drept surse de încălzire apa fierbinte sau cuptorul cu microunde.

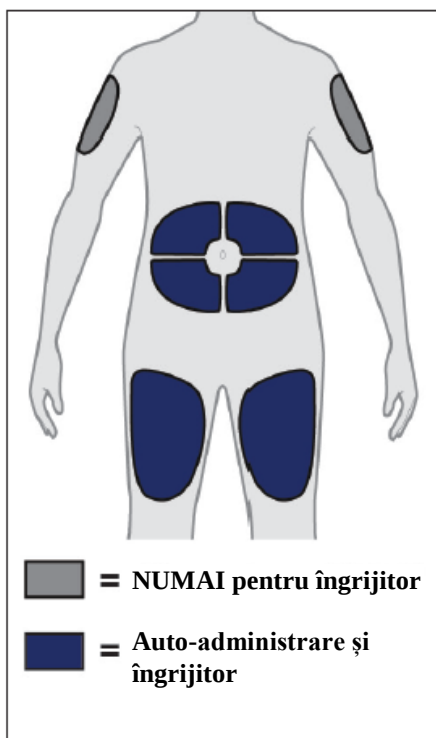


Figura E

5. Alegeți un loc de injecție corespunzător

a. Vă puteți injecta în:

- partea din față a coapselor.
- abdomenul dumneavoastră, cu excepția celor 5 cm (2 inch) din jurul buricului (ombilicului).
- zona exterioară a părții superioare a brațului (NUMAI dacă sunteți îngrijitor).

- Nu injectați în pielea aflată la o distanță mai mică de 5 cm (2 inch) de buricul (ombilicul) dumneavoastră sau în pielea înroșită, dură, sensibilă, deteriorată, învinețită sau cicatrizată.
- Dacă aveți psoriazis, nu injectați în zone în care pielea este ridicată, groasă, înroșită sau descumată sau într-o zonă cu leziuni cutanate.
- Nu injectați prin haine.

b. Utilizați un loc pentru injecție nou de fiecare dată când faceți o injecție. Fiecare loc pentru injecție nou trebuie să fie la cel puțin 3 cm (1,2 inch) distanță de locul pentru injecție pe care l-ați utilizat anterior.



Figure F

6 Spălați-vă pe mâini

a. Spălați-vă mâinile cu apă și săpun și uscați-le bine.

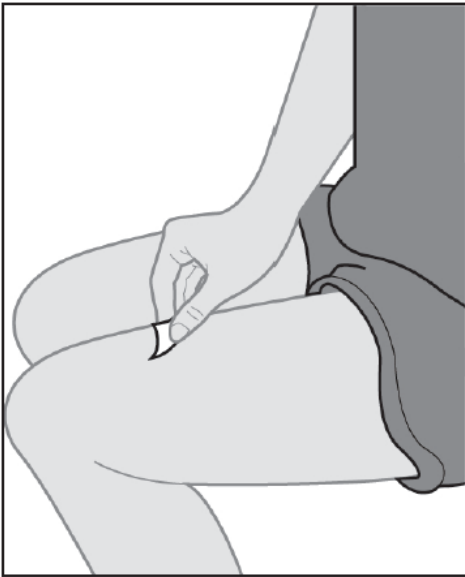


Figure G

7 Curățați locul pentru injecție

- a. Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool folosind o mișcare circulară.
- b. Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.

- Nu suflați și nu atingeți locul de injecție din nou, înainte de administrarea injecției.

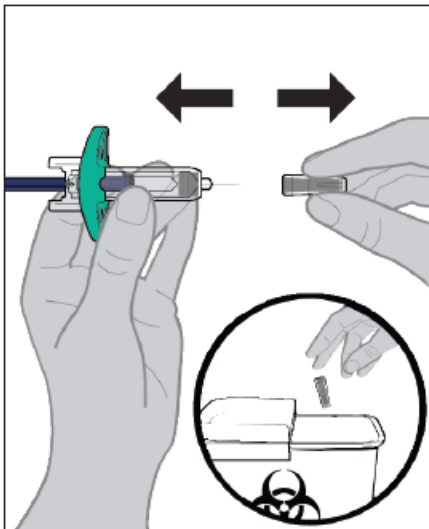


Figura H

8 Scoateți capacul

- a. Scoateți capacul ținând corpul seringii preumplute cu o mână. Trageți drept cu grijă capacul acului cu mâna cealaltă.

- Nu îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției.
- Nu atingeți acul. Se poate produce o leziune prin înțepare cu acul.
- Nu reacoperiți seringă preumplută. Eliminați capacul imediat în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
- Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul acului

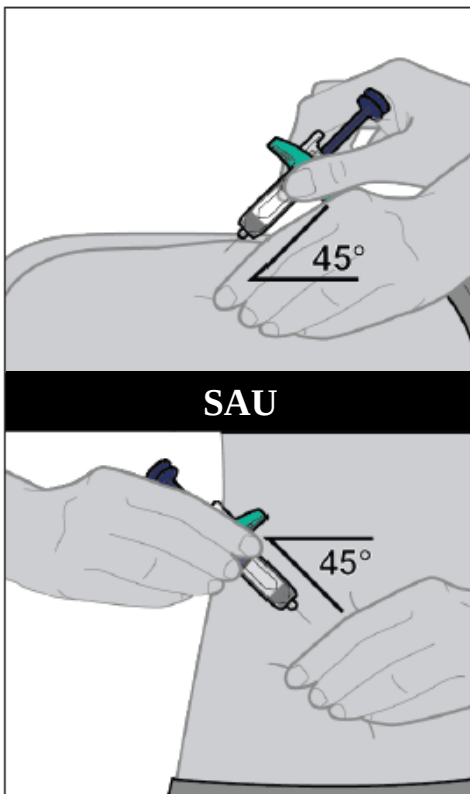


Figura I

9 Introduceți seringă preumplută în locul de injecție

- Apucați ușor un pli de piele la locul de injecție cu mână.
- Ținând corpul seringii preumplute, introduceți acul complet în pliul pielii, la un unghi de 45 de grade, cu o mișcare rapidă și asemănătoare cu cea din jocul de darts.

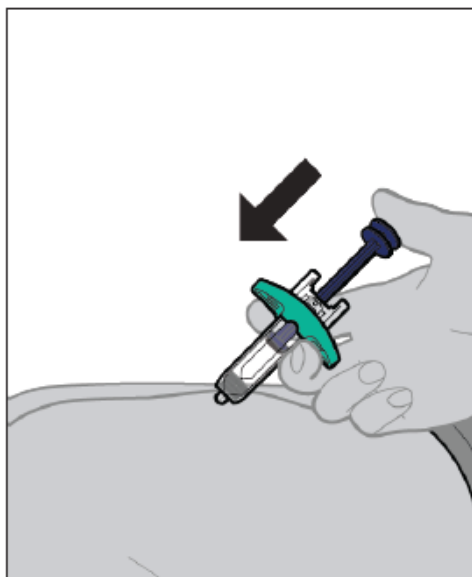


Figura J

10 Administrați injecția

- După introducerea acului, dați drumul pielii ciupite.
 - Împingeți încet pistonul complet în jos până când se injectează tot lichidul și seringă este goală.
- Nu** modificați poziția seringii preumplute după ce ați început administrarea injecției.

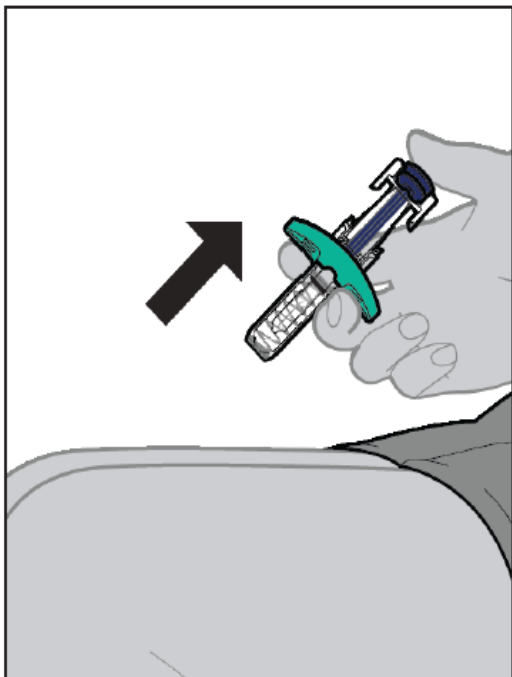


Figura K

11 Îndepărtați seringă preumplută de la locul de injecție și îngrijiți locul de injecție

- a. După ce ați golit seringă preumplută, îndepărtați ușor degetul mare de pe piston până când acul este complet acoperit de protecția acului.
- b. Tratați locul pentru injecție prin presarea ușoară, nu prin frecarea unui tampon de vată sau tifon pe locul de administrare și aplicați un bandaj adeziv, dacă este necesar. Poate avea loc o ușoară sângerare.

- Nu reutilizați seringă preumplută.
- Nu frecați locul injecției

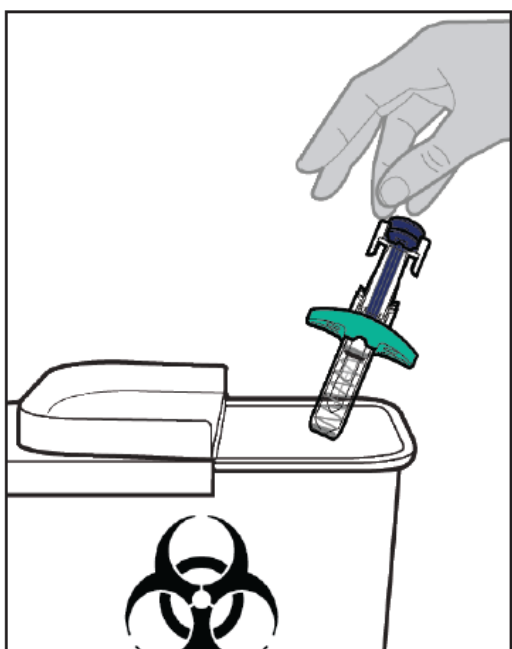


Figura L

12 Eliminați seringă preumplută

- a. Aruncați seringă preumplută folosită într-un recipient special pentru eliminarea obiectelor ascuțite conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.
 - a. Tamponul cu alcool și ambalajul pot fi aruncate în gunoiul menajer.
- Nu lăsați niciodată seringă preumplută și recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vedere și îndemâna copiilor.

Prospect: Informații pentru pacient

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut adalimumab

- ▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.



Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un **Card de reamintire pentru pacient**, care conține informații importante privind siguranța, informații pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza Yuflyma și în timpul tratamentului cu Yuflyma. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de reamintire pentru pacient** în timpul tratamentului și timp de încă 4 luni după ultima injecție de Yuflyma administrată.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Yuflyma și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Yuflyma
3. Cum să utilizați Yuflyma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Yuflyma
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Yuflyma și pentru ce se utilizează

Yuflyma conține substanța activă adalimumab, un medicament care acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare a organismului).

Yuflyma este destinat tratamentului următoarelor afecțiuni inflamatorii:

- Poliartrită reumatoidă
- Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară
- Artrită asociată entezitei
- Spondilită anchilozantă
- Spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante
- Artrită psoriazică
- Psoriazis în plăci
- Hidradenită supurativă
- Boală Crohn
- Colită ulcerativă
- Uveită neinfecțioasă

Ingredientul activ din Yuflyma, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică din organism.

Ținta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNF α), care este prezentă în concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii enumerate mai sus. Legându-se de TNF α , Yuflyma reduce procesul inflamator din aceste boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Yuflyma poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Yuflyma poate să încetinească leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Yuflyma poate fi administrat singur.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Artrita idiopatică juvenilă forma poliarticulară este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Yuflyma este utilizat pentru tratarea artritei idiopatice juvenile forma poliarticulară la pacienții începând cu vârsta de 2 ani. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Yuflyma poate fi administrat singur.

Artrită asociată entezitei

Artrita asociată entezitei este o boală inflamatorie a articulațiilor și a locurilor unde tendoanele se prind de os.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți cu vârsta de la 6 ani. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Spondilită anchilozantă și spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante sunt boli inflamatorii ale coloanei vertebrale.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante și a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulți. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor asociată de obicei psoriazisului.

Yuflyma se utilizează pentru tratarea artritei psoriazice la adulți. Yuflyma poate să încetinească deteriorarea cartilajului și a osului din articulații determinată de boală și să îmbunătățească activitatea fizică. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Psoriazis în plăci

Psoriazisul în plăci este o afecțiune inflamatorie a pielii care determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți și
- psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta între 4-17 ani la care tratamentul topic și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune, fie acestea nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie cronică și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (proeminente tari) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- hidradenitei supurative moderată până la severă la adulți
- a hidradenitei moderate până la severe, supurativă, la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani.

Yuflyma poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Boală Crohn la adulți și copii

Boala Crohn este o afecțiune inflamatoare a tractului digestiv. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- bolii Crohn moderate până la severe la adulți și
- bolii Crohn moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului gros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- colitei ulcerative moderate până la severe la adulți și
- colitei ulcerative moderate până la severe la copii și adolescenți de la vârsta de 6 până la 17 ani.

Este posibil să vi se administreze inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra Yuflyma.

Uveită neinfecțioasă la adulți și copii

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani.

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Yuflyma acționează prin reducerea acestei inflamații.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Yuflyma

Nu utilizați Yuflyma:

- Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6)
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi „Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Yuflyma.

Reacții alergice

- În cazul în care prezentați reacții alergice simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate întrerupeți injecțiile cu Yuflyma și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecții

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulcerăție a membrului inferior), spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Yuflyma. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Yuflyma. Dacă funcția plămânilor dumneavoastră este afectată, acest risc crește. Aceste infecții pot fi severe, inclusiv

t

- tuberculoză
- infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii
- infecție severă de sânge (sepsis)

În cazuri rare, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.

- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în regiuni în care infecțiile micotice (de exemplu, histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză) sunt foarte frecvente.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.
- Dacă aveți mai mult de 65 ani și utilizați Yuflyma puteți fi mai susceptibil la infecții. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu Yuflyma. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoză

- Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă aveți tuberculoză activă, nu utilizați Yuflyma.
 - Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu Yuflyma, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Yuflyma. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de reamintire pentru pacient**.
 - Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză.
 - Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatite B

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB.
- Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HBV. Yuflyma poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus.
- Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate amenința viața.

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare, informați medicul dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Yuflyma. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda

întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltați o boală demielinizantă (o boală care afectează învelișul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Yuflyma sau să continuați să fiți tratați cu Yuflyma. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Yuflyma.
 - Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
- S
- e recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul vaccinal pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Yuflyma.
 - Dacă ați utilizat Yuflyma pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de aproximativ 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Yuflyma în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu Yuflyma, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Yuflyma.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu Yuflyma sau cu alți blocanți ai TNF.
 - Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă).
- D
- Dacă utilizați Yuflyma poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează Yuflyma, s-a observat un tip specific de limfom. Unii

dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Yuflyma.
- În plus, au fost observate cazuri de cancer cutanat de tip non-melanom la pacienții care utilizează Yuflyma.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boală autoimună

- În cazuri rare, tratamentul cu Yuflyma poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Copii și adolescenți

- Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Yuflyma.

Yuflyma împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicamente. Nu trebuie să luați Yuflyma împreună cu medicamente care conțin următoarele substanțe active, din cauza riscului crescut de infecții grave:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma se poate utiliza împreună cu:

- metotrexat
- alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur)
- steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Yuflyma.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Yuflyma poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.

- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit Yuflyma în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Yuflyma.
- Yuflyma poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat Yuflyma în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecție.
- Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății despre utilizarea Yuflyma în timpul sarcinii dumneavoastră. Pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul „Atenționări și precauții”.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Yuflyma poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Yuflyma poate să apară senzația că se învârtă casa și tulburări de vedere.

Yuflyma conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,4 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Yuflyma

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Yuflyma pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Yuflyma cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

Adulți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	40 mg la două săptămâni	Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați Yuflyma. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Yuflyma poate fi utilizat și singur. Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Yuflyma, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de Yuflyma săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți, adolescenți și copii, cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul
Adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutatea cuprinsă între 10 kg și până la 30 kg	20 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Artrită asociată entezitei		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți, adolescenți și copii, cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul
Adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutatea cuprinsă între 15 kg și până la 30 kg	20 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Psoriazis în plăci		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni.	Dacă aveți un răspuns nepotrivit, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	Doza inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Nu este cazul
Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani, cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg	Prima doză de 20 mg, urmată de 20 mg o săptămână mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Nu este cazul

Hidradenită supurativă		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40	Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

	mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmate de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) după două săptămâni. După alte două se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.	
Adolescenți de la vârsta de 12 ani până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni.	Dacă aveți un răspuns nepotrivit la Yuflyma, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Boală Crohn		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o primă doză de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) după două săptămâni. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani, cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză este de 40 mg, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză inițială de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească frecvența administrării la 20 mg în fiecare săptămână.

Colită ulcerativă		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) după două săptămâni. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.
Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.

Uveită neinfecțioasă la adulți și copii		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 80 mg (sub formă de două injecții într-o zi), urmată de 40 mg o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau alte medicamente care influențează sistemul imunitar, în timp ce utilizați Yuflyma. Yuflyma poate fi de asemenea administrat și în monoterapie.
Adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani, cu greutatea mai mică de 30 kg	20 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 40 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 20 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Yuflyma să se facă asociat cu metotrexat.

Adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani, cu greutatea de cel puțin 30 kg	40 mg la două săptămâni	Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Yuflyma este recomandat pentru utilizarea în tratamentul concomitent cu metotrexat.
---	-------------------------	--

Mod și cale de administrare

Yuflyma se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare a Yuflyma sunt furnizate la punctul 7 „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă utilizați mai mult Yuflyma decât trebuie

Dacă vă administrați accidental Yuflyma mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult Yuflyma. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Yuflyma

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Yuflyma imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați-vă următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să vă administrați o doză.

Dacă încetați să utilizați Yuflyma

Decizia de a înceta utilizarea Yuflyma trebuie discutată cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întreruperea Yuflyma.

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 4 luni după ultima injecție de Yuflyma.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări

- erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică
- umflarea feței, mâinilor, picioarelor
- dificultăți la respirație, la înghițire
- dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele

manifestări:

- semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare
- senzație de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- furnicături
- amorțeală
- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Yuflyma.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- reacții la locul administrării (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi la locul injecției)
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie)
- dureri de cap
- dureri abdominale
- greață și vărsături
- erupție cutanată
- dureri musculare și osoase

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă)
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
- infecții cutanate (inclusiv celulită și herpes zoster)
- infecții ale urechii
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece)
- infecții ale tractului genital
- infecții ale tractului urinar
- infecții micotice
- infecții ale articulațiilor
- tumori benigne
- cancer cutanat
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere)
- deshidratare
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie)
- anxietate
- tulburări ale somnului
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli
- migrenă
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare)
- tulburări de vedere
- inflamația ochilor
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor

- vertij (senzație de amețeală sau învârtire)
- senzație că inima bate repede
- tensiune arterială crescută
- înroșirea feței
- hematom (acumularea sângelui în afara vaselor de sânge)
- tuse
- astm
- senzație de lipsă de aer
- sângerări gastro-intestinale
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
- boală de reflux a acidului gastric
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată)
- mâncărimi
- erupție pruriginoasă
- învinețire
- inflamații ale pielii (ca de exemplu eczemă)
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare
- transpirații abundente
- căderea părului
- apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului
- spasme musculare
- sânge în urină
- tulburări renale
- durere în piept
- edem (umflare)
- febră
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor
- tulburări ale vindecării

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută)
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală)
- infecții ale ochilor
- infecții bacteriene
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros)
- cancer
- cancer care afectează sistemul limfatic
- melanom
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
- tremor (tremurături)
- neuropatie (tulburare a nervilor)
- accident vascular cerebral
- pierderea auzului, zgomote în urechi
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor

- infarct miocardic
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamația unei vene și cheag pe venă, obstrucția unui vas de sânge
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații)
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare)
- efuziune pleurală (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural)
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate
- dificultăți la înghițire
- edem facial (umflarea feței)
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
- ficat gras
- transpirații nocturne
- răni
- oboseală musculară neobișnuită
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe)
- întreruperi ale somnului
- impotență
- inflamații

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă)
- reacții alergice severe însoțite de șoc
- scleroză multiplă
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului)
- oprirea pompării sângelui de către inimă
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
- perforație intestinală (orificiu la nivelul intestinului)
- hepatită
- reactivarea hepatitei B
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
- vasculită cutanată (inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii)
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție cutanată)
- edem facial (umflarea feței) asociat cu reacții alergice
- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie)
- sindrom asemănător lupusului
- angioedem (umflătură localizată a feței)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- sarcom Kaposi, un cancer rar legat de infecția cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi apare cel mai frecvent ca leziuni mov pe piele.
- insuficiență hepatică

- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrișă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară)
- Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

Unele reacții adverse observate la Yuflyma nu au fost însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de celule roșii în sânge
- creșterea grăsimilor în sânge
- creșterea enzimelor hepatice

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de trombocite în sânge
- creșterea acidului uric în sânge
- valori modificate ale sodiului în sânge
- scăderea valorii calciului în sânge
- scăderea valorii fosforului în sânge
- creșterea zahărului în sânge
- creșterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
- prezența autoanticorpilor în sânge
- scăderea valorii potasiului în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

- scăderea numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Yuflyma

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/cutie după EXP.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra stiloul injector preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți), un singur stilou injector preumplut Yuflyma poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 31 de zile —asigurați-vă că este protejat de lumină. Odată scos de la frigider pentru a fi păstrat la temperatura camerei, stiloul injector preumplut **trebuie să fie utilizat în termen de 31 de zile sau aruncat**, chiar dacă a fost pus din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată stiloul injector preumplut din frigider și data la care stiloul trebuie aruncat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Yuflyma

Substanța activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Yuflyma stilou injector preumplut și conținutul ambalajului

Yuflyma 40 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 40 mg dizolvat în 0,4 ml soluție.

YUFLYMA stilou injector preumplut este un sistem de injectare de unică folosință, jetabil, cu funcții automate. Există o fereastră pe fiecare parte a stiloului injector preumplut prin care puteți vedea soluția de Yuflyma în interiorul stiloului injector preumplut.

YUFLYMA stilou injector preumplut este disponibil în pachete care conțin 1, 2, 4 și 6 stilouri injectoare preumplute. Pachetul cu 1 stilou injector preumplut conține 2 tampoane alcool (1 rezervă). În cazul pachetelor cu 2, 4 și 6 stilouri injectoare preumplute, fiecare stilou injector preumplut conține 1 tampon alcool.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Yuflyma este disponibil numai ca seringă preumplutăși/saustilou injector preumplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungaria

Fabricantul

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Franța

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Germania

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Germania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS

Tel: +36 1 231 0493

Contact_no@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

7. Instrucțiuni de utilizare

- Următoarele instrucțiuni explică cum să vă administrați o injecție subcutanată cu Yuflyma folosind stiloul injector preumplut. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas.
- Medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul vă va instrui cu privire la tehnica auto-administrației.

- **Nu** încercați să vă autoadministrați injecția până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie pregătită și realizată injecția.
- După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.
- Utilizați doar un singur stilou injector preumplut pentru o injecție.

Yuflyma Stilou injector preumplut

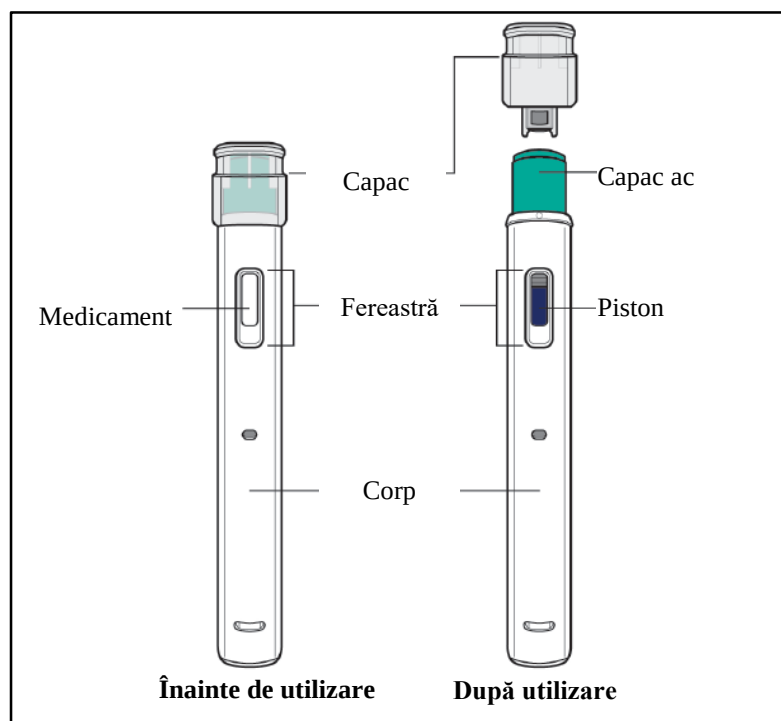


Figura A

Nu utilizați stiloul injector preumplut dacă:

- este crăpat sau deteriorat
- data de expirare a trecut.
- a fost scăpat pe o suprafață tare.

Nu scoateți capacul până când nu sunteți gata să injectați. Nu lăsați Yuflyma la îndemâna copiilor.

1. Adunați materialele necesare pentru injecție

- a. Pregătiți o suprafață curată, plană, precum o masă sau blat, într-o zonă bine luminată.
- b. Scoateți 1 stilou injector preumplut din cutia depozitată în frigider.
- c. Asigurați-vă că aveți următoarele materiale:
 - Stilou injector preumplut
 - 1 tampon alcool sanitar

Nu este inclus în cutie:

- Tampon de vată sau tifon
- Bandaj adeziv
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite

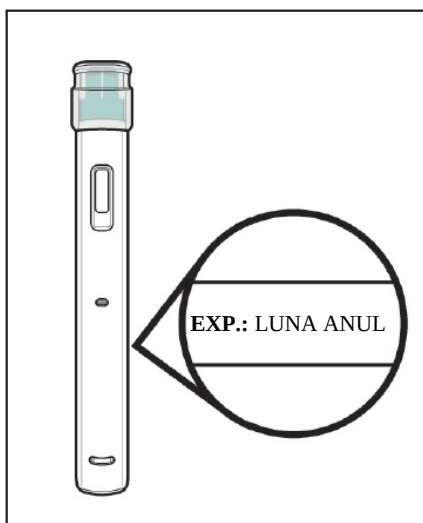


Figura B

2. Inspectați stiloul injector preumplut

- a. Asigurați-vă că aveți medicamentul corect (Yuflyma) și doza corespunzătoare.
- b. Priviți stiloul injector preumplut și asigurați-vă că nu este crăpat sau deteriorat.
 - Verificați data de expirare de pe eticheta stiloului.

Nu utilizați stiloul injector preumplut dacă:

- este crăpat sau deteriorat.
- data de expirare a trecut.
- a fost scăpat pe o suprafață tare.

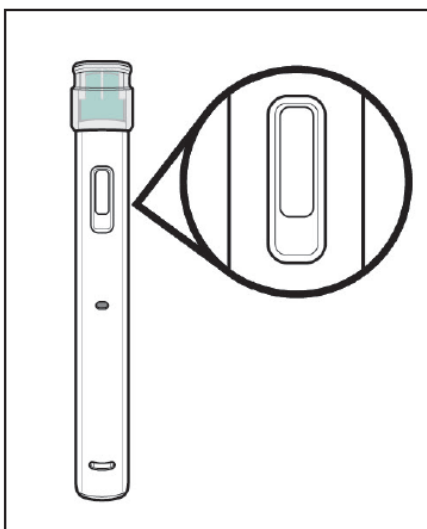


Figura C

3. **Inspectați medicamentul.**

Verificați aspectul prin fereastră și asigurați-vă că lichidul este limpede, incolor până la maro pal și fără particule.

a.

- **Nu** utilizați seringă preumplută dacă lichidul este decolorat (galben sau maro închis), tulbure sau conține particule.

- Puteți vedea bule de aer în lichid. Acest lucru este normal.

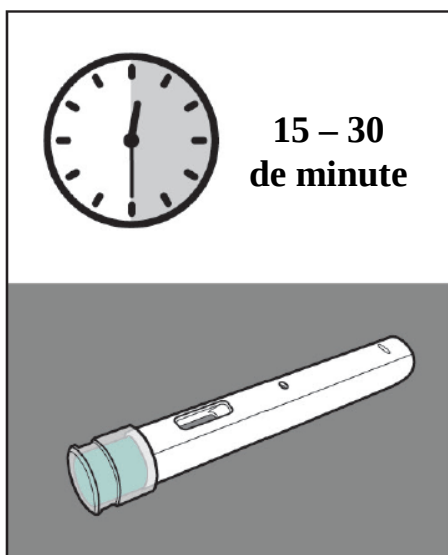


Figura D

4. **Așteptați între 15 și 30 de minute**

a. Lăsați stiloul injector preumplut la temperatura camerei pentru 15 —30 de minute pentru a-i permite să se încălzească.

- **Nu** încălziți stiloul injector preumplut folosind drept surse de încălzire apa fierbinte sau cuptorul cu microunde.

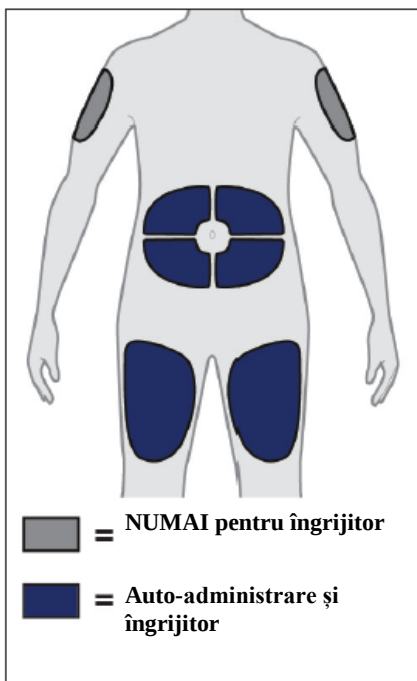


Figura E

5. Alegeți un loc de injecție corespunzător

a. Vă puteți injecta în:

- partea din față a coapselor.
- abdomenul dumneavoastră, cu excepția celor 5 cm (2 cm) din jurul buricului (ombilicului).
- zona exterioară a părții superioare a brațului (NUMAI dacă sunteți îngrijitor).

- **Nu** injectați în pielea aflată la o distanță mai mică de 5 cm (2 inch) de buricul (ombilicul) dumneavoastră sau în pielea înroșită, dură, sensibilă, deteriorată, învinețită sau cicatrizată.
- Dacă aveți psoriazis, nu injectați direct în nicio zonă a pielii ridicată, groasă, înroșită descumată sau într-o zonă cu leziuni cutanate.
- **Nu** injectați prin haine.

utilizați un loc pentru injecție nou de fiecare dată când faceți o injecție. Fiecare nou loc pentru injecție trebuie să fie la cel puțin 3 cm (1,2 inch) distanță de locul pentru injecție pe care l-ați utilizat anterior.

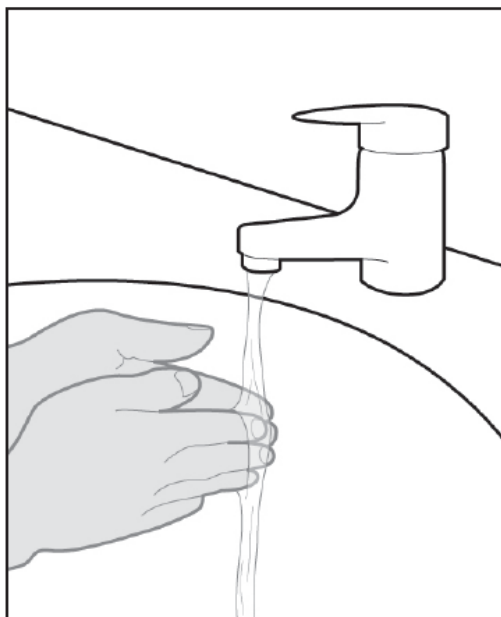


Figura F

6. Spălați-vă pe mâini

- ### a.
- spălați-vă mâinile cu apă și săpun și uscați-le bine.

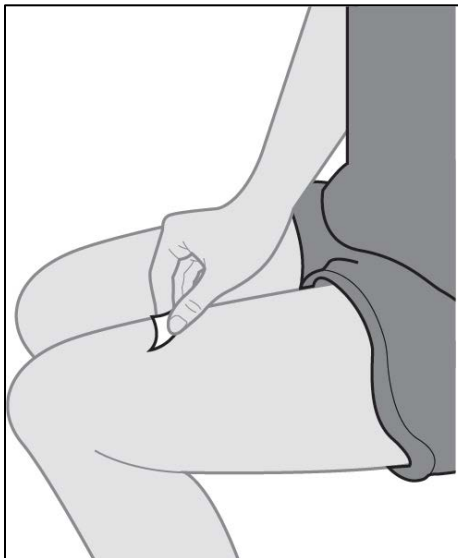


Figure G

7. Curățați locul pentru injecție

- a. Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool folosind o mișcare circulară
 - b. Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.
- **Nu** suflați și nu atingeți locul de injecție din nou, înainte de administrarea injecției.

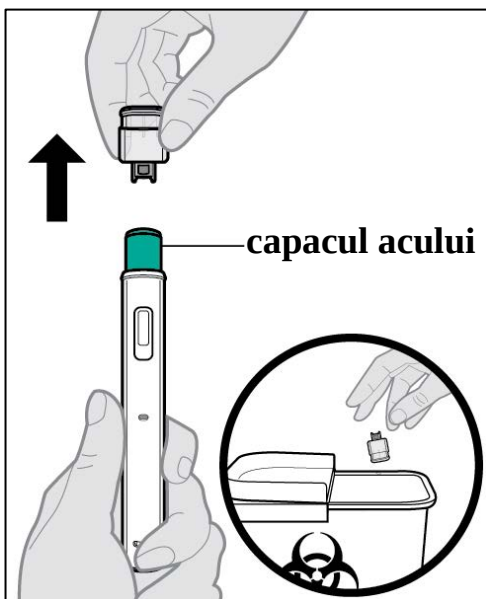


Figura H

8. Scoateți capacul

- a. Țineți corpul stiloului injector preumplut cu vârful în sus, folosind o singură mână. Îndepărtați ușor capacul cu cealaltă mână.
- **Nu** îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției.
 - **Nu** atingeți acul sau capacul acului. În caz contrar, se poate produce o leziune prin înțepare cu acul.
 - **Nu** reacoperiți stiloul injector preumplut. Eliminați capacul imediat în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
 - Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul acului

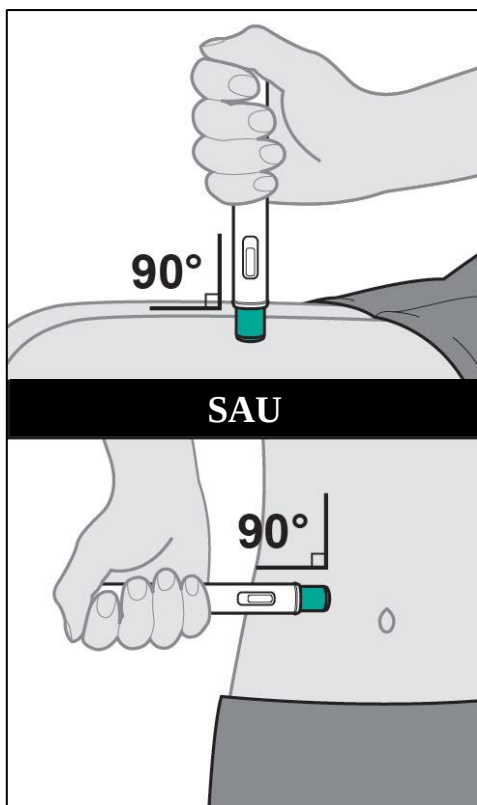


Figura I

9. Plasați stiloul injector preumplut pe locul pentru injecție.

- a.** Țineți stiloul injector preumplut astfel încât să puteți vedea fereastra.
- b.** Fără a apuca sau a întinde pielea, puneți stiloul injector preumplut pe locul pentru injecție la un unghi de 90 de grade.

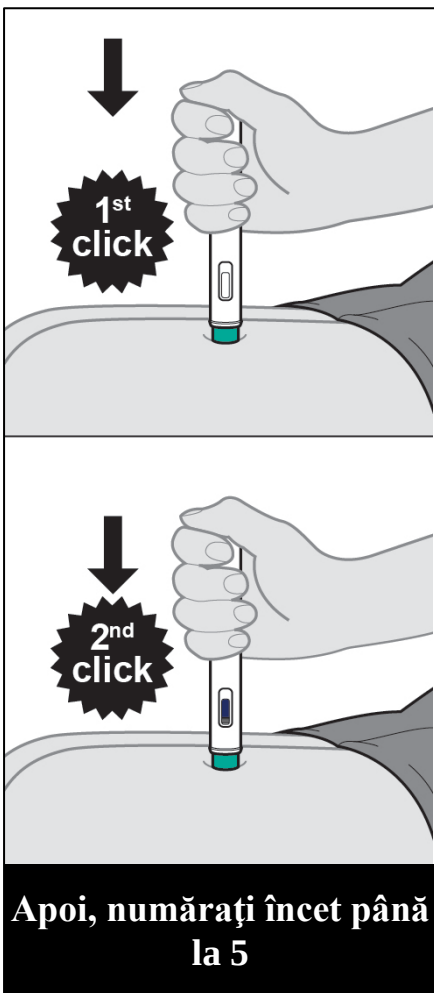


Figura J

10. Administrați injecția

a. Apăsați stiloul injector preumplut **ferm** pe piele. Primul clic puternic semnalează începerea injecției iar tija albastră a pistonului va începe să umple fereastra.

b. Mențineți stiloul injector preumplut apăsat ferm pe piele și așteptați să auziți al doilea clic puternic.

c. După ce auziți al doilea clic puternic, continuați să țineți stiloul injector preumplut apăsat ferm pe piele și numărați încet până la 5 pentru a vă asigura că injectați doza completă.

• **Nu** modificați poziția stiloului injector preumplut după ce ați început administrarea injecției.

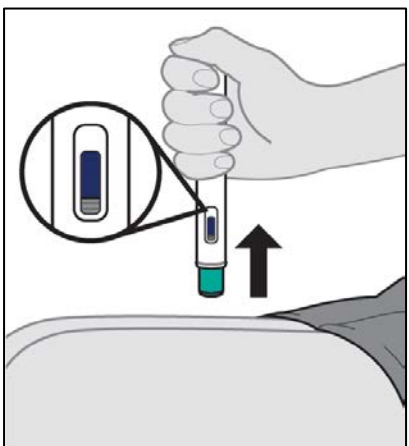


Figura K

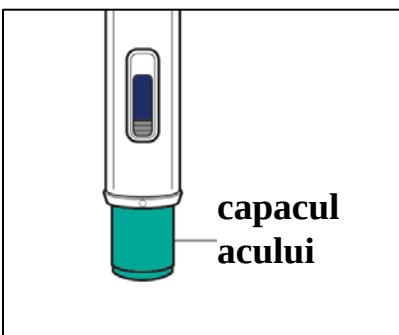


Figura L

11. Îndepărtați stiloul injector preumplut de la locul pentru injecție și îngrijiți locul pentru injecție

- Priviți stiloul injector preumplut și asigurați-vă că tija albastră a pistonului cu partea superioară gri umple fereastra complet.
 - Îndepărtați stiloul injector preumplut de pe piele.
- După îndepărtarea stiloului injector preumplut de la locul pentru injecție, acum se va acoperi automat. **Nu** reacoperiți stiloul injector preumplut.
 - Dacă fereastra nu a devenit complet albastră sau dacă medicamentul încă este injectat, acest lucru înseamnă că nu v-ați administrat o doză completă. Sunați imediat la furnizorul dumneavoastră de servicii medicale.
 - Tratați locul pentru injecție prin presarea ușoară, nu frecarea unui tampon de vată tifon pe locul de administrare și aplicați un bandaj adeziv, dacă este necesar. Poate apărea o ușoară sângerare.
 - Nu** reutilizați stiloul injector preumplut.
 - Nu** frecați locul injecției.

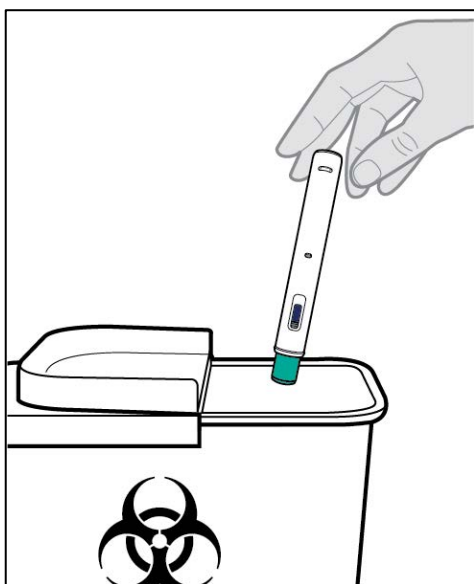


Figura M

12. Eliminați stiloul injector preumplut

- Aruncați stiloul injector preumplut într-un recipient special pentru eliminarea obiectelor ascuțite conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.
 - Tamponul cu alcool și ambalajul pot fi aruncate în gunoiul menajer.
- Nu lăsați niciodată stiloul injector preumplut și recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.

Prospect: Informații pentru pacient

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută adalimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un **Card de reamintire pentru pacient**, care conține informații importante privind siguranța, informații pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza Yuflyma și în timpul tratamentului cu Yuflyma. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de reamintire pentru pacient** în timpul tratamentului și timp de încă 4 luni după ultima injecție de Yuflyma administrată.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Yuflyma și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Yuflyma
3. Cum să utilizați Yuflyma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Yuflyma
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Yuflyma și pentru ce se utilizează

Yuflyma conține substanța activă adalimumab, un medicament care acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare a organismului).

Yuflyma este destinat tratamentului următoarelor afecțiuni inflamatorii:

- Poliartrită reumatoidă
- Artrită psoriazică
- Psoriazis în plăci
- Hidradenită supurativă
- Boală Crohn
- Colită ulcerativă
- Uveită neinfecțioasă

Ingredientul activ din Yuflyma, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică din organism.

Ținta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNF α), care este prezentă în

concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii enumerate mai sus. Legându-se de TNF α , Yuflyma reduce procesul inflamator din aceste boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Yuflyma poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Yuflyma poate să încetinească leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Yuflyma poate fi administrat singur.

Psoriazis în plăci

Psoriazisul în plăci este o afecțiune inflamatorie a pielii care determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți.

Hidradenită supurativă

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie cronică și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (proeminente tari) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- hidradenitei supurative moderată până la severă la adulți
- a hidradenitei moderate până la severe, supurativă, la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani.

Yuflyma poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Boală Crohn

Boala Crohn este o afecțiune inflamatoare a tractului digestiv. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- bolii Crohn moderate până la severe la adulți și
- bolii Crohn moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului gros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- colitei ulcerative moderate până la severe la adulți și
- colitei ulcerative moderate până la severe la copii și adolescenți de la vârsta de 6 până la 17 ani.

Este posibil să vi se administreze inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra Yuflyma.

Uveită neinfecțioasă la adulți și copii

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani.

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Yuflyma acționează prin reducerea acestei inflamații.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Yuflyma

Nu utilizați Yuflyma:

- Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi „Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Yuflyma.

Reacții alergice

- În cazul în care prezentați reacții alergice simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate, întrerupeți injecțiile cu Yuflyma și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecții

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie

a membrului inferior), spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Yuflyma. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.

- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Yuflyma. Dacă funcția plămânilor dumneavoastră este afectată, acest risc crește. Aceste infecții pot fi severe, inclusiv
 - tuberculoză
 - infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii
 - infecție severă de sânge (sepsis)
- În cazuri rare, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.
- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în regiuni în care infecțiile micotice (de exemplu, histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză) sunt foarte frecvente.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.
- Dacă aveți mai mult de 65 ani și utilizați Yuflyma puteți fi mai susceptibil la infecții. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu Yuflyma. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoză

- Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă aveți tuberculoză activă, nu utilizați Yuflyma.
 - Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu Yuflyma, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Yuflyma. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de reamintire pentru pacient**.
 - Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză.
 - Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatite B

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB.
- Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HBV. Yuflyma poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus.
- Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate amenința viața.

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare, informați medicul dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Yuflyma. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltăți o boală demielinizantă (o boală care afectează învelișul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Yuflyma sau să continuați să fiți tratați cu Yuflyma. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicăături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Yuflyma.
- Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
- Se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul vaccinal pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Yuflyma.
- Dacă ați utilizat Yuflyma pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de aproximativ 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Yuflyma în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu Yuflyma, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Yuflyma.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu Yuflyma sau cu alți blocanți ai TNF.
- Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă).
- Dacă utilizați Yuflyma poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de

cancer. Rareori, la pacienții care utilizează Yuflyma, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Yuflyma.
- În plus, au fost observate cazuri de cancer cutanate de tip non-melanom la pacienții care utilizează Yuflyma.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boală autoimună

- În cazuri rare, tratamentul cu Yuflyma poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Copii și adolescenți

- Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Yuflyma.

Yuflyma împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Nu trebuie să luați Yuflyma împreună cu medicamente care conțin următoarele substanțe active, din cauza riscului crescut de infecții severe:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma se poate utiliza împreună cu:

- metotrexat
- alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur)
- steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Yuflyma.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Yuflyma poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații

congenitale atunci când mama a primit Yuflyma în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Yuflyma.

- Yuflyma poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat Yuflyma în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecție.
- Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății despre utilizarea Yuflyma în timpul sarcinii dumneavoastră. Pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul „Atenționări și precauții”.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Yuflyma poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Yuflyma poate să apară senzația că se învârtă casa și tulburări de vedere.

Yuflyma conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,8 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Yuflyma

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Yuflyma pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Yuflyma cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

Adulți cu poliartrită reumatoidă		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	40 mg la două săptămâni	Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați Yuflyma. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Yuflyma poate fi utilizat și singur. Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Yuflyma, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de Yuflyma săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Psoriazis în plăci		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni.	Dacă aveți un răspuns nepotrivit, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Hidradenită supurativă		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 160 mg (două injecții de 80 mg într-o zi sau o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmate de o doză de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) după două săptămâni. După alte două se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.	Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.
Adolescenți de la vârsta de 12 ani până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult	Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni.	Dacă aveți un răspuns nepotrivit la Yuflyma, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Boală Crohn		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi), urmată de 40 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o primă doză de 160 mg (două injecții de 80 mg într-o zi sau o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) după două săptămâni. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani, care cântăresc mai puțin de 40 kg	Prima doză este de 40 mg, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză inițială de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească frecvența administrării la 20 mg în fiecare săptămână.
---	--	---

Colită ulcerativă		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 160 mg (două injecții de 80 mg într-o zi sau o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) după două săptămâni. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau la 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.

Uveită neinfecțioasă la adulți și copii		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi), urmată de 40 mg o dată la două săptămâni începând cu prima	Corticosteroizii sau alte medicamente care influențează sistemul imunitar pot fi continuate în timp ce utilizează

	săptămână după prima doză.	Yuflyma. Yuflyma poate fi de asemenea administrat și în monoterapie.
Copii cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg și adolescenți	20 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 40 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 20 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Yuflyma să se facă asociat cu metotrexat.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de cel puțin 30 kg	40 mg la două săptămâni	Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Yuflyma este recomandat pentru utilizarea în tratamentul concomitent cu metotrexat.

Mod și cale de administrare

Yuflyma este administrat sub formă de injecție sub piele (prin injecție subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare a Yuflyma sunt furnizate la punctul 7 „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă utilizați mai mult Yuflyma decât trebuie

Dacă vă administrați accidental Yuflyma mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult Yuflyma. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați YUFLYMA

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Yuflyma imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați-vă următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să vă administrați o doză.

Dacă încetați să utilizați Yuflyma

Decizia de a înceta utilizarea Yuflyma trebuie discutată cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întreruperea Yuflyma.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot

necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 4 luni după ultima injecție de Yuflyma.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări

- erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică
- umflarea feței, mâinilor, picioarelor
- dificultăți la respirație, la înghițire
- dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări

- semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare
- senzație de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- furnicături
- amorțeală
- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Yuflyma.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- reacții la locul administrării (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi la locul injecției)
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie)
- dureri de cap
- dureri abdominale
- greață și vărsături
- erupție cutanată
- dureri musculare și osoase

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă)
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
- infecții cutanate (inclusiv celulită și herpes zoster)
- infecții ale urechii
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece)
- infecții ale tractului genital
- infecții ale tractului urinar
- infecții micotice
- infecții ale articulațiilor
- tumori benigne
- cancer cutanat
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere)

- deshidratare
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie)
- anxietate
- tulburări ale somnului
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli
- migrenă
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare)
- tulburări de vedere
- inflamația ochilor
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor
- vertij (senzație de amețeală sau învârtire)
- senzație că inima bate repede
- tensiune arterială crescută
- înroșirea feței
- hematom (acumularea sângelui în afara vaselor de sânge)
- tuse
- astm
- senzație de lipsă de aer
- sângerări gastro-intestinale
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
- boală de reflux a acidului gastric
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată)
- mâncărimi
- erupție pruriginoasă
- învinețire
- inflamații ale pielii (ca de exemplu eczemă)
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare
- transpirații abundente
- căderea părului
- apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului
- spasme musculare
- sânge în urină
- tulburări renale
- durere în piept
- edem (umflare)
- febră
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor
- tulburări ale vindecării

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută)
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală)
- infecții ale ochilor
- infecții bacteriene
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros)
- cancer

- cancer care afectează sistemul limfatic
- melanom
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
- tremor (tremurături)
- neuropatie (tulburare a nervilor)
- accident vascular cerebral
- pierderea auzului, zgomote în urechi
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor
- infarct miocardic
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamația unei vene și cheag pe venă, obstrucția unui vas de sânge
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații)
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare)
- efuziune pleurală (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural)
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate
- dificultăți la înghițire
- edem facial (umflarea feței)
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
- ficat gras
- transpirații nocturne
- răni
- oboseală musculară neobișnuită
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe)
- întreruperi ale somnului
- impotență
- inflamații

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă)
- reacții alergice severe însoțite de șoc
- scleroză multiplă
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului)
- oprirea pompării sângelui de către inimă
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
- perforație intestinală (orificiu la nivelul intestinului)
- hepatită
- reactivarea hepatitei B
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
- vasculită cutanată (inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii)
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție cutanată)
- edem facial (umflarea feței) asociat cu reacții alergice
- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie)
- sindrom asemănător lupusului

- angioedem (umflătură localizată a feței)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- sarcom Kaposi, un cancer rar legat de infecția cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi apare cel mai frecvent ca leziuni mov pe piele.
- insuficiență hepatică
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrișă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară)
- Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

Unele reacții adverse observate la Yuflyma nu au fost însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de celule roșii în sânge
- creșterea grăsimilor în sânge
- creșterea enzimelor hepatice

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de trombocite în sânge
- creșterea acidului uric în sânge
- valori modificate ale sodiului în sânge
- scăderea valorii calciului în sânge
- scăderea valorii fosforului în sânge
- creșterea zahărului în sânge
- creșterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
- prezența autoanticorpilor în sânge
- scăderea valorii potasiului în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

- scăderea numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța

acestui medicament.

5. Cum se păstrează Yuflyma

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/cutie după EXP.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută **cu protecție** în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți), seringă preumplută Yuflyma **cu apărătoare pentru ac** poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 31 de zile - asigurați-vă că este protejată de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringă preumplută **trebuie să fie utilizat în termen de 31 de zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată seringă preumplută din frigider și data la care seringă trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Yuflyma

Substanța activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată YUFLYMA seringă preumplută **cu apărătoare pentru ac** și conținutul ambalajului

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută **cu apărătoare pentru ac** este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 80 mg dizolvat în 0,8 ml de soluție.

Yuflyma seringă preumplută este o seringă din sticlă care conține o soluție de adalimumab. Pachetul cu 1 stilou injector preumplut conține 2 tampoane alcool (1 rezervă).

Yuflyma seringă preumplută **cu apărătoare pentru ac** este o seringă din sticlă care conține o soluție de adalimumab. Pachetul cu 1 stilou injector preumplut **cu apărătoare pentru ac** conține 2 tampoane alcool (1 rezervă).

Yuflyma este disponibil numai ca seringă preumplută și/sau stilou injector preumplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungaria

Fabricantul

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Franța

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Germania

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Germania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

7. Instrucțiuni de utilizare

- Următoarele instrucțiuni explică cum să vă administrați o injecție subcutanată cu Yuflyma folosind seringă preumplută. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas.

- Medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul vă va instrui cu privire la tehnica auto-administrației.
- **Nu încercați să vă autoadministrați injecția până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie pregătită și realizată injecția.**
- După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.
- Utilizați doar o singură seringă preumplută pentru o injecție.

Yuflyma Seringă preumplută

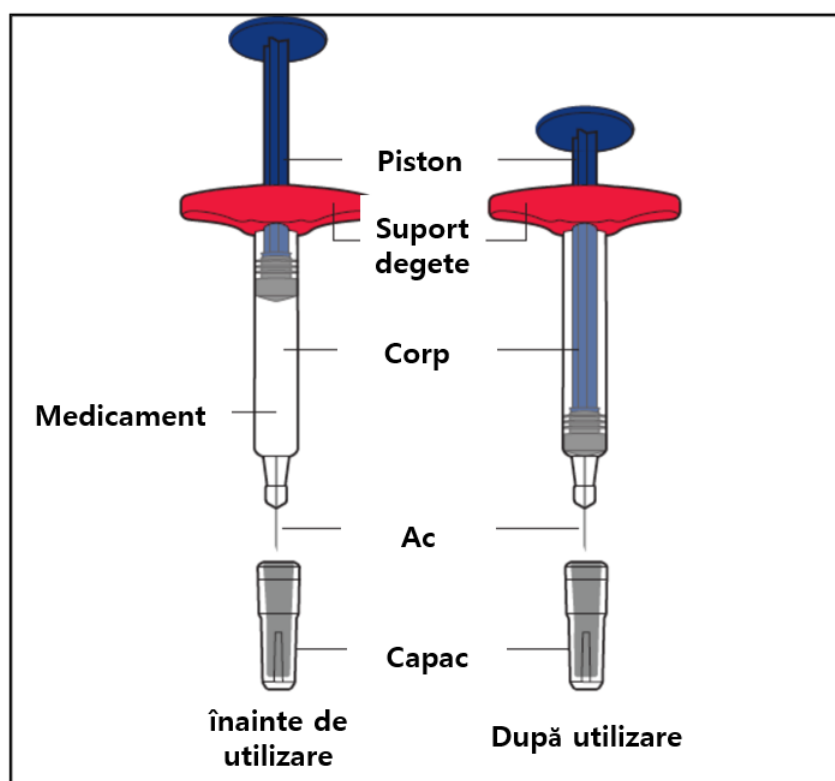


Figura A

Nu utilizați seringă preumplută dacă:

- este crăpată sau deteriorată.
- data de expirare a trecut.
- a fost scăpat pe o suprafață tare.

Nu scoateți capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției. A nu se lăsa Yuflyma la vederea și îndemâna copiilor.

1. Adunați materialele necesare pentru injecție

- a. Pregătiți o suprafață curată, plană, precum o masă sau blat, într-o zonă bine luminată.
- b. Scoateți 1 seringă preumplută din cutia depozitată în frigider.
 - Țineți corpul seringii preumplută atunci când o scoateți din cutie. **Nu** atingeți pistonul.
- c. Asigurați-vă că aveți următoarele materiale:
 - Seringă preumplută
 - Tampon alcool sanitar

Nu este inclus în cutie:

- Tampon de vată sau tifon
- Bandaj adeziv
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite

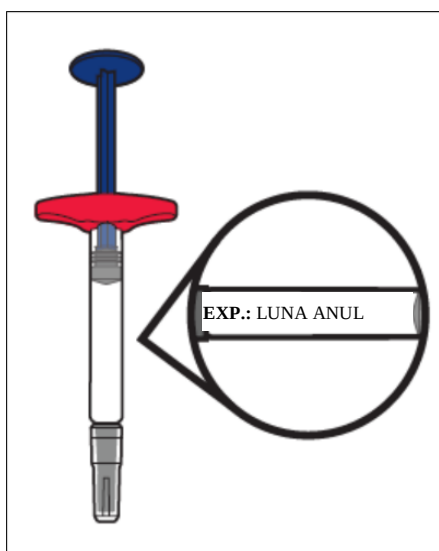


Figura B

2. Inspectați seringă preumplută

- a. Asigurați-vă că aveți medicamentul corect (Yuflyma) și doza corespunzătoare.
- b. Priviți seringă preumplută și asigurați-vă că nu este crăpată sau deteriorată.
- c. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute.

Nu utilizați seringă preumplută dacă:

- este crăpată sau deteriorată.
- data de expirare a trecut.
- a fost scăpat pe o suprafață tare.

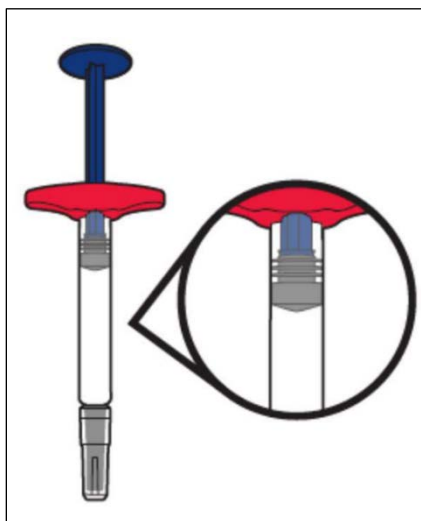


Figura C

3. Inspectați medicamentul

- a. Uitați-vă la medicament și asigurați-vă că lichidul este limpede, incolor până la maro pal și fără particule.
 - **Nu** utilizați seringă preumplută dacă lichidul este decolorat (galben sau maro închis), tulbure sau conține particule.
 - Puteți vedea bule de aer în lichid. Acest lucru este normal.

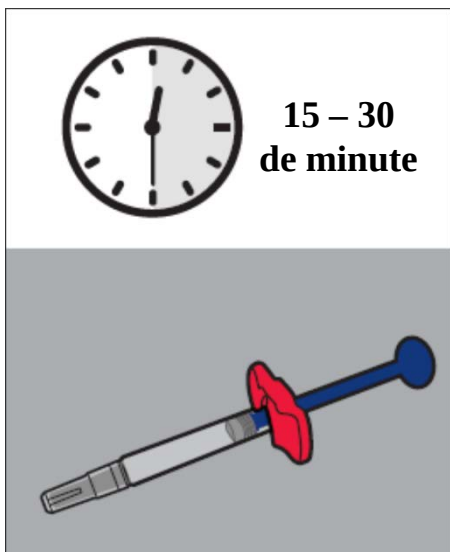


Figura D

4. Așteptați între 15 și 30 de minute

a. Lăsați seringă preumplută la temperatura camerei pentru 15 - 30 de minute pentru a-i permite să se încălzească.

- **Nu** încălziți seringă preumplută folosind drept surse de încălzire apă fierbinte sau cuptorul cu microunde.

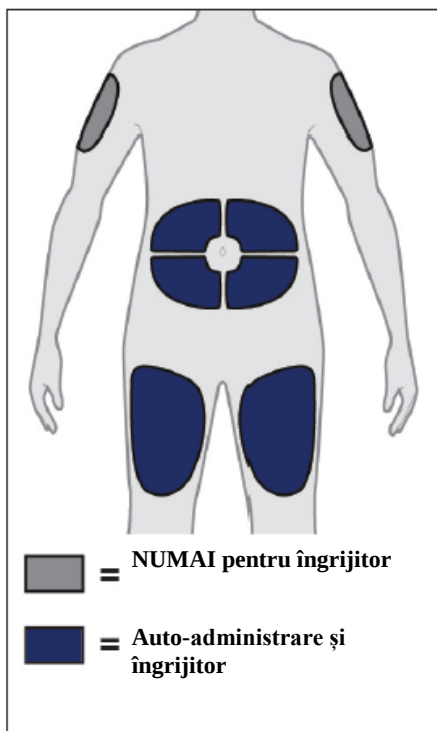


Figura E

5. Alegeți un loc de injecție corespunzător

a. Vă puteți injecta în:

- partea din față a coapselor.
- abdomenul dumneavoastră, cu excepția celor 5 cm (2 cm) din jurul buricului (ombilicului).
- zona exterioară a părții superioare a brațului (NUMAI dacă sunteți îngrijitor).

- **Nu** injectați în pielea aflată la o distanță mai mică de 5 cm (2 inch) de buricul (ombilicul) dumneavoastră sau în pielea înroșită, dură, sensibilă, deteriorată, învinețită sau cicatrizată.

- Dacă aveți psoriazis, **nu** injectați în zone în care pielea este ridicată, groasă, înroșită sau descuamată sau într-o zonă cu leziuni cutanate.

- **Nu** injectați prin haine.

b. Utilizați un loc pentru injecție nou de fiecare dată când faceți o injecție. Fiecare loc pentru injecție nou trebuie să fie la cel puțin 3 cm (1,2 inch) distanță de locul pentru injecție pe care l-ați utilizat anterior.



Figura F

6. Spălați-vă pe mâini

- a.** Spălați-vă mâinile cu apă și săpun și uscați-le bine.

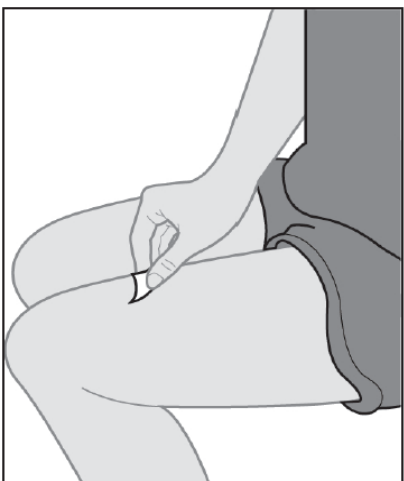


Figura G

7. Curățați locul pentru injecție

- a.** Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool folosind o circulare circulară.
 - b.** Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.
- **Nu suflați și nu atingeți locul de injecție din nou, înainte de administrarea injecției.**

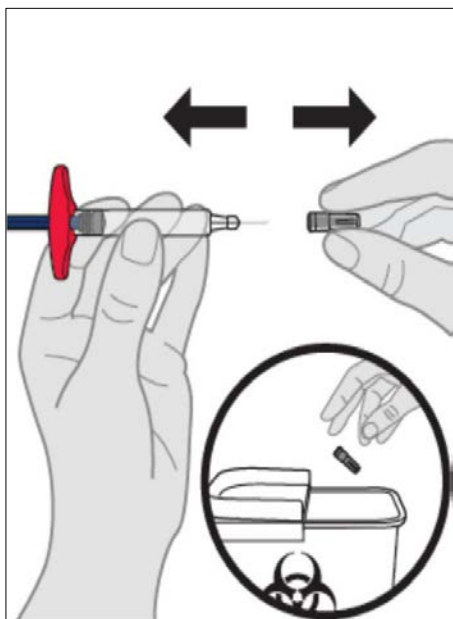


Figura H

8. Scoateți capacul

- a. Scoateți capacul ținând corpul seringii preumplute cu o mână. Trageți drept cu grijă capacul acului cu mâna cealaltă.
- **Nu** îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției.
 - **Nu** atingeți acul. Se poate produce o leziune prin înțepare cu acul.
 - **Nu** reacoperiți seringă preumplută. Eliminați capacul imediat în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
 - Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul acului

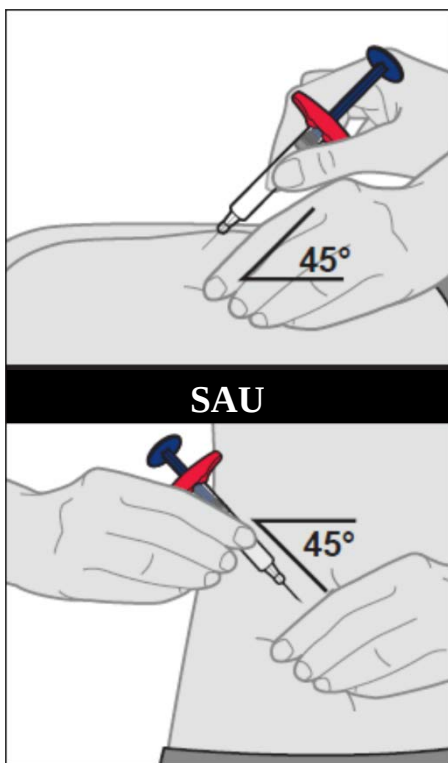


Figura I

9. Introduceți seringă preumplută în locul de injecție

- a. Apucați ușor un pli de piele la locul de injecție cu o mână.
- a. Ținând corpul seringii preumplute, introduceți acul complet în pliul pielii, la un unghi de 45 de grade, cu o mișcare rapidă și asemănătoare cu cea din jocul de darts.

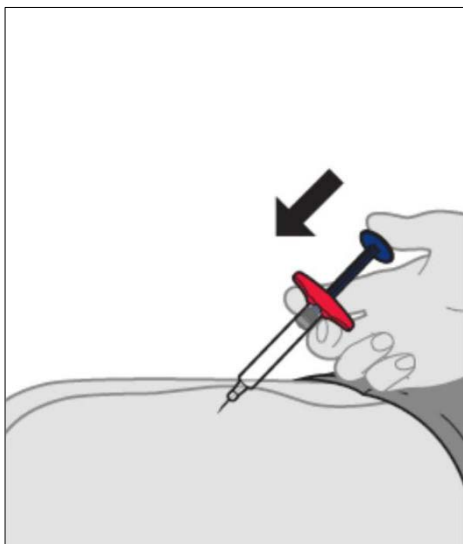


Figura J

10. Administrați injecția

- a. După introducerea acului, dați drumul pielii apucate.
- b. Împingeți încet pistonul până la capăt până când tot lichidul este injectat și seringă este goală.

• **Nu** modificați poziția seringii preumplute după ce ați început administrarea injecției.

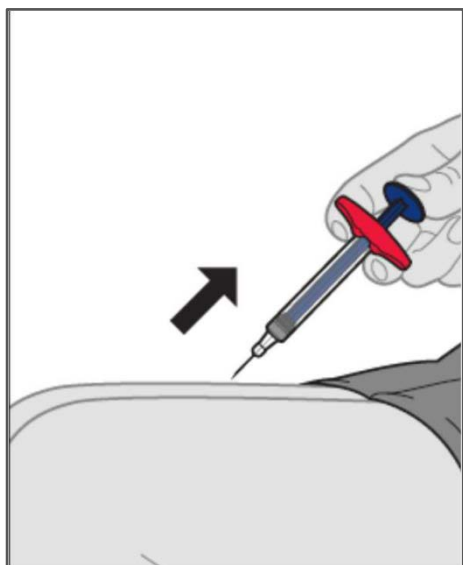


Figura K

11. Îndepărtați seringă preumplută de la locul de injecție și îngrijiți locul de injecție

- a. După ce ați golit seringă preumplută, îndepărtați seringă preumplută de piele la același unghi la care a fost introdusă.
- b. Tratați locul pentru injecție prin presarea ușoară, nu frecarea, a unui tampon de vată sau tifon la locul pentru injecție și aplicați un bandaj adeziv, dacă este necesar. Poate apărea o ușoară sângerare.

- **Nu** reutilizați seringă preumplută.
- **Nu** atingeți acul și nu încercați să îl reacoperiți.
- **Nu** frecați locul injecției.

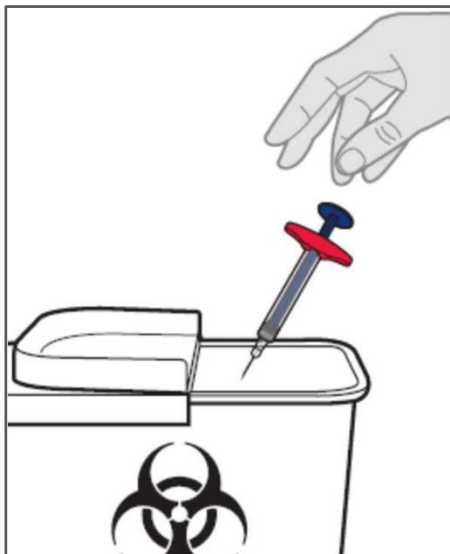


Figura L

12. Eliminați seringă preumplută

- **Nu reacoperiți seringă preumplută.**
 - a.** Aruncați seringă preumplută folosită într-o recipient special pentru eliminarea obiectelor ascuțite conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.
 - b.** Tamponul cu alcool și ambalajul pot fi aruncate în gunoiul menajer.
- Nu lăsați niciodată seringă preumplută și recipientul special pentru eliminarea obiectele ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.

Yuflyma seringă preumplută cu apărătoare pentru ac

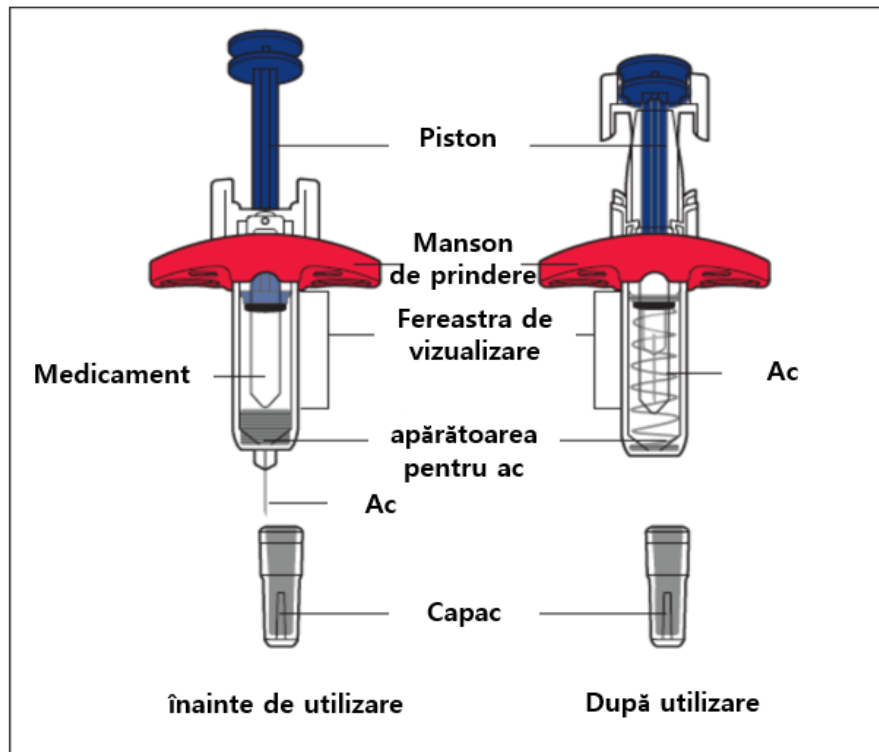


Figura A

Nu utilizați seringă preumplută dacă:

- este crăpată sau deteriorată.
- data de expirare a trecut.
- a fost scăpat pe o suprafață tare.

Nu scoateți capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției. A nu se lăsa Yuflyma la vederea și îndemâna copiilor.

1. Adunați materialele necesare pentru injecție

- Pregătiți o suprafață curată, plană, precum o masă sau blat, într-o zonă bine luminată.
- Scoateți 1 seringă preumplută din cutia depozitată în frigider.
 - Țineți corpul seringii preumplută atunci când o scoateți din cutie. **Nu atingeți pistonul.**
- Asigurați-vă că aveți următoarele materiale:
 - Seringă preumplută
 - Tampon cu alcool sanitar

Nu este inclus în cutie:

- Tampon de vată sau tifon
- Bandaj adeziv
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite

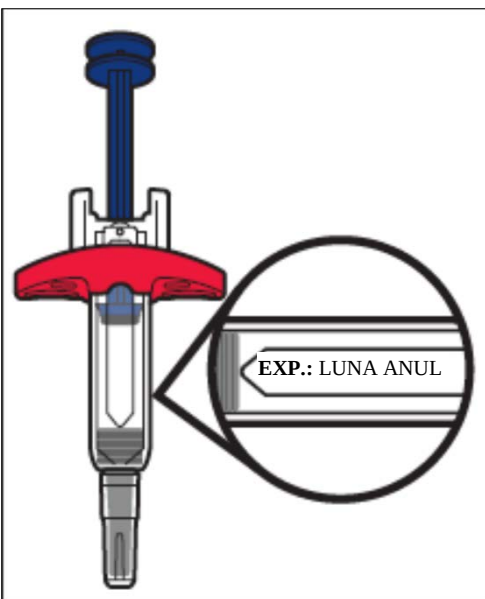


Figura B

2. Inspectați seringă pre-umplută

- a.** Asigurați-vă că aveți medicamentul corect (Yuflyma) și doza corespunzătoare.
- b.** Priviți seringă preumplută și asigurați-vă că nu este crăpată sau deteriorată.
- c.** Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute.

Nu utilizați seringă preumplută dacă:

- este crăpată sau deteriorată.
- data de expirare a trecut.
- a fost scăpat pe o suprafață tare.

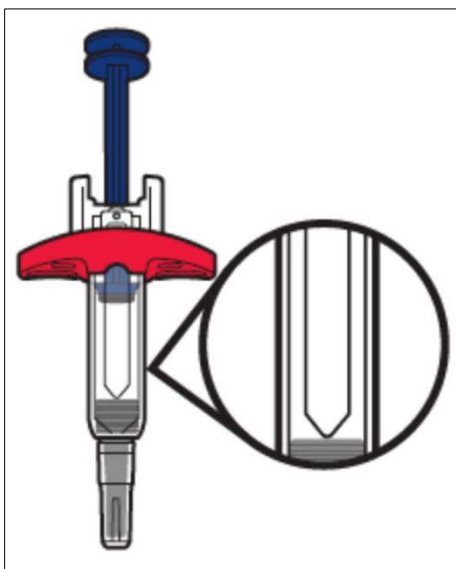


Figura C

3. Inspectați medicamentul

- a.** Uitați-vă la medicament și asigurați-vă că lichidul este limpede, incolor până la maro pal și fără particule.
- **Nu utilizați seringă preumplută** dacă lichidul este decolorat (galben sau maro închis), tulbure sau conține particule.
- Puteți vedea bule de aer în lichid. Acest lucru este normal.

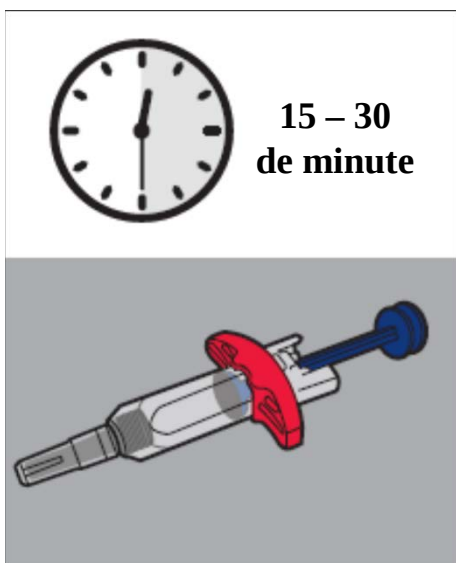


Figura D

4. Așteptați între 15 și 30 de minute

- a. Lăsați seringă preumplută la temperatura camerei pentru 15-30 de minute pentru a-i permite să se încălzească.
- Nu încălziți seringă preumplută folosind drept surse de încălzire apa fierbinte sau cuptorul cu microunde.

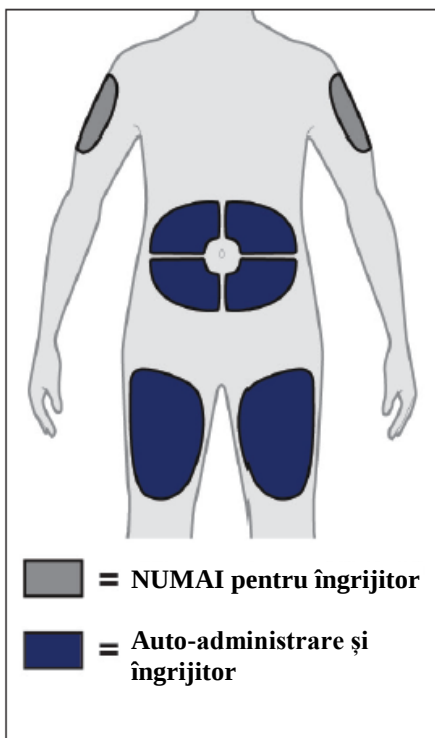


Figura E

5. Alegeți un loc de injecție corespunzător

- a. Vă puteți injecta în:
 - partea din față a coapselor.
 - abdomenul dumneavoastră, cu excepția celor 5 cm (2 inch) din jurul buricului (ombilicului).
 - zona exterioară a părții superioare a brațului (NUMAI dacă sunteți îngrijitor).
- Nu injectați în pielea aflată la o distanță mai mică de 5 cm (2 inch) de buricul (ombilicul) dumneavoastră sau în pielea înroșită, dură, sensibilă, deteriorată, învinețită sau cicatrizată.
- Dacă aveți psoriazis, nu injectați în zone în care pielea este ridicată, groasă, înroșită sau descuamată sau într-o zonă cu leziuni cutanate.
- Nu injectați prin haine.
- b. Utilizați un loc pentru injecție nou de fiecare dată când faceți o injecție. Fiecare loc pentru injecție nou trebuie să fie la cel puțin 3 cm (1,2 inch) distanță de locul pentru injecție pe care l-ați utilizat anterior.



Figure F

6 Spălați-vă pe mâini

- a.** Spălați-vă mâinile cu apă și săpun și uscați-le bine.

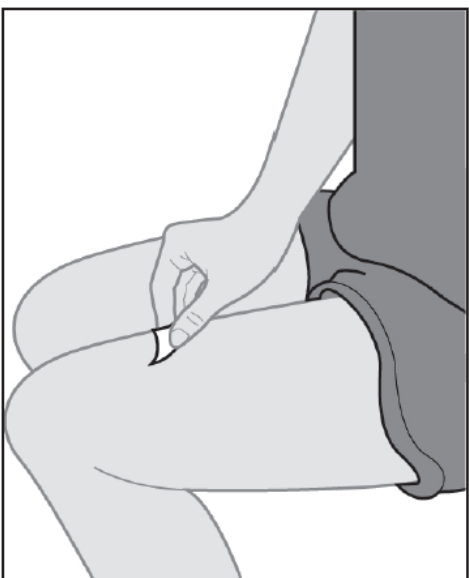


Figure G

7 Curățați locul pentru injecție

- a.** Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool folosind o mișcare circulară.
 - b.** Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.
- **Nu** suflați și nu atingeți locul de injecție din nou, înainte de administrarea injecției.

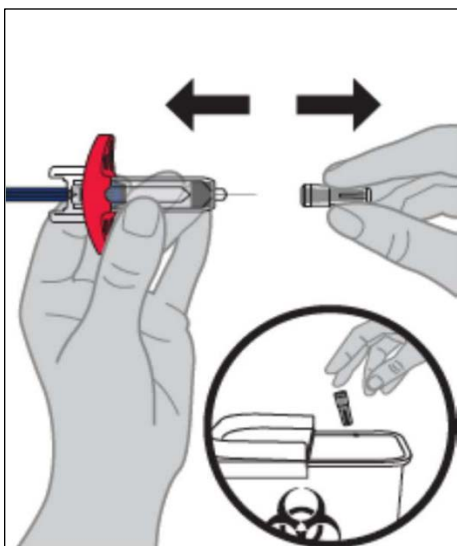


Figura H

8 Scoateți capacul

a. Scoateți capacul ținând corpul seringii preumplute cu o mână. Trageți drept cu grijă capacul acului cu mâna cealaltă.

- Nu îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției.
- Nu atingeți acul. Se poate produce o leziune prin înțepare cu acul.
- Nu reacoperiți seringă preumplută. Eliminați capacul imediat în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
- Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul acului

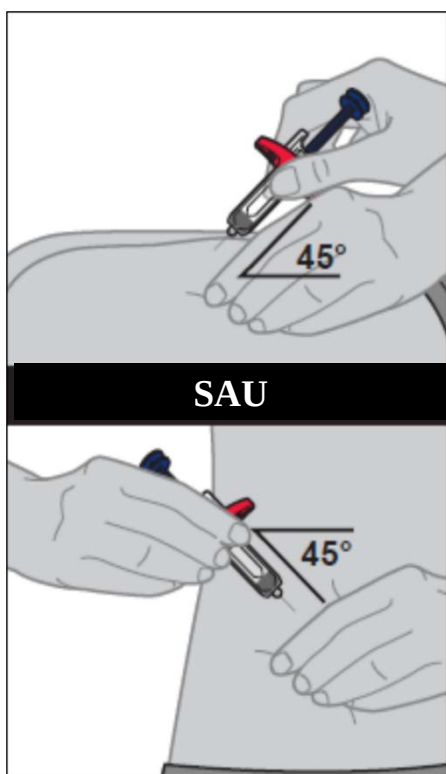


Figura I

9 Introduceți seringă preumplută în locul de injecție

- a. Apucați ușor un pli de piele la locul de injecție cu mână.
- b. Ținând corpul seringii preumplute, introduceți acul complet în pliul pielii, la un unghi de 45 de grade, cu o mișcare rapidă și asemănătoare cu cea din jocul de darts.

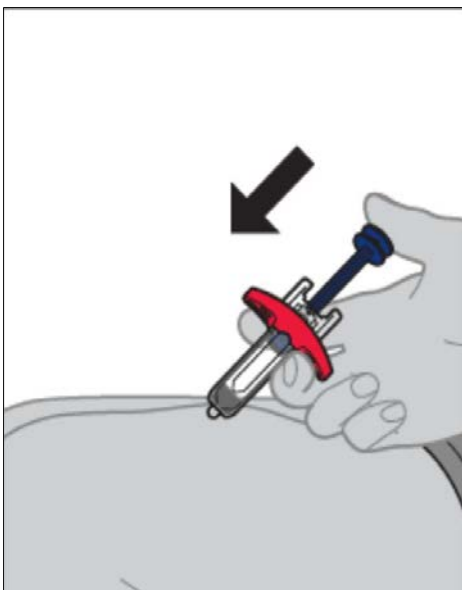


Figura J

10 Administrați injecția

- După introducerea acului, dați drumul pielii ciupite.
- Împingeți încet pistonul complet în jos până când se injectează tot lichidul și seringă este goală.

- Nu modificați poziția seringii preumplute după ce ați început administrarea injecției.

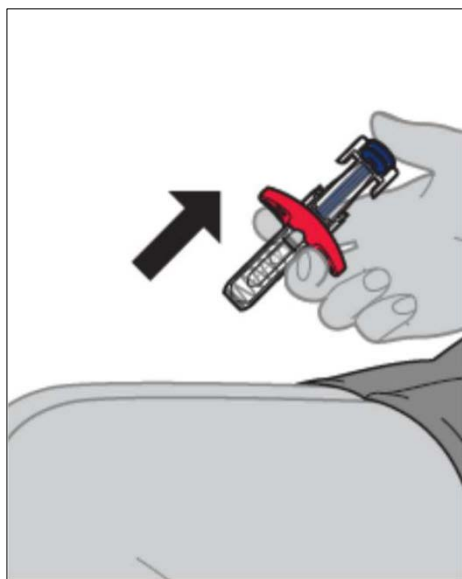


Figura K

11 Îndepărtați seringă preumplută de la locul de injecție și îngrijiți locul de injecție

- După ce ați golit seringă preumplută, îndepărtați ușor degetul mare de pe piston până când acul este complet acoperit de protecția acului.
- Tratați locul pentru injecție prin presarea ușoară, nu prin frecarea unui tampon de vată sau tifon pe locul de administrare și aplicați un bandaj adeziv, dacă este necesar. Poate avea loc o ușoară sângerare.

- Nu reutilizați seringă preumplută.
- Nu frecați locul injecției



Figura L

12 Eliminați seringă preumplută

a. Aruncați seringă preumplută folosită într-un recipient special pentru eliminarea obiectelor ascuțite conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.

b. Tamponul cu alcool și ambalajul pot fi aruncate în gunoiul menajer.

- Nu lăsați niciodată seringă preumplută și recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.

Prospect: Informații pentru pacient

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut adalimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un **Card de reamintire pentru pacient**, care conține informații importante privind siguranța, informații pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza Yuflyma și în timpul tratamentului cu Yuflyma. Păstrați asupra dumneavoastră acest **Card de reamintire pentru pacient** în timpul tratamentului și timp de încă 4 luni după ultima injecție de Yuflyma administrată.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Yuflyma și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Yuflyma
3. Cum să utilizați Yuflyma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Yuflyma
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Yuflyma și pentru ce se utilizează

Yuflyma conține substanța activă adalimumab, un medicament care acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare a organismului).

Yuflyma este destinat tratamentului următoarelor afecțiuni inflamatorii:

- Poliartrită reumatoidă
- Artrită psoriazică
- Psoriazis în plăci
- Hidradenită supurativă
- Boală Crohn
- Colită ulcerativă
- Uveită neinfecțioasă

Ingredientul activ din Yuflyma, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică din organism.

Ținta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNF α), care este prezentă în

concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii enumerate mai sus. Legându-se de TNF α , Yuflyma reduce procesul inflamator din aceste boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente modificatoare de boală, cum ar fi metotrexat. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Yuflyma poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă și progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Yuflyma poate să încetinească leziunile cartilajului și ale osului de la nivelul articulațiilor afectate de boală și să îmbunătățească activitatea fizică.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Yuflyma poate fi administrat singur.

Psoriazis în plăci

Psoriazisul în plăci este o afecțiune inflamatorie a pielii care determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți.

Hidradenită supurativă

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecțiune inflamatorie cronică și adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (proeminente tari) și abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală și fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- hidradenitei supurative moderată până la severă la adulți
- a hidradenitei moderate până la severe, supurativă, la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani.

Yuflyma poate reduce numărul de noduli și abcese pe care le aveți și durerea care se asociază adesea bolii. Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Boală Crohn

Boala Crohn este o afecțiune inflamatoare a tractului digestiv. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- bolii Crohn moderate până la severe la adulți și
- bolii Crohn moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie a intestinului gros.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- colitei ulcerative moderate până la severe la adulți și
- colitei ulcerative moderate până la severe la copii și adolescenți de la vârsta de 6 până la 17 ani.

Este posibil să vi se administreze inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți bine la aceste medicamente, vi se va administra Yuflyma.

Uveită neinfecțioasă la adulți și copii

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului. Yuflyma se utilizează pentru tratamentul

- uveitei non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani.

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Yuflyma acționează prin reducerea acestei inflamații.

Mai întâi vi se pot administra alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Yuflyma.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Yuflyma

Nu utilizați Yuflyma:

- Dacă sunteți alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveți o infecție severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Dacă aveți insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă (vezi „Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Yuflyma.

Reacții alergice

- În cazul în care prezentați reacții alergice simptomatice precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate, întrerupeți injecțiile cu Yuflyma și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecții

- Dacă aveți o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceratie

a membrului inferior), spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Yuflyma. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.

- Puteți face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Yuflyma. Dacă funcția plămânilor dumneavoastră este afectată, acest risc crește. Aceste infecții pot fi severe, inclusiv
 - tuberculoză
 - infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii
 - infecție severă de sânge (sepsis)
- În cazuri rare, aceste infecții vă pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.
- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în regiuni în care infecțiile micotice (de exemplu, histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză) sunt foarte frecvente.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.
- Dacă aveți mai mult de 65 ani și utilizați Yuflyma puteți fi mai susceptibil la infecții. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să acordați atenție deosebită semnelor de infecție în timpul tratamentului cu Yuflyma. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de infecție cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoză

- Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă aveți tuberculoză activă, nu utilizați Yuflyma.
 - Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu Yuflyma, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Yuflyma. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical și teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de reamintire pentru pacient**.
 - Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză.
 - Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatite B

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că aveți un risc crescut să dobândiți VHB.
- Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HBV. Yuflyma poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus.
- Rar, în unele cazuri, în special dacă luați alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate amenința viața.

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteți programat să efectuați intervenții chirurgicale sau dentare, informați medicul dumneavoastră că sunteți sub tratament cu Yuflyma. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.

Boală demielinizantă

- Dacă aveți sau dezvoltăți o boală demielinizantă (o boală care afectează învelișul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Yuflyma sau să continuați să fiți tratați cu Yuflyma. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Yuflyma.
- Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
- Se recomandă ca pacienții copii, dacă este posibil, să primească toate vaccinurile din calendarul vaccinal pentru vârsta respectivă înainte de a începe tratamentul cu Yuflyma.
- Dacă ați utilizat Yuflyma pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții timp de aproximativ 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care ați utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății că ați utilizat Yuflyma în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă ușoară și sunteți tratat cu Yuflyma, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicați medicului dacă ați suferit sau suferiți de o afecțiune cardiacă gravă. Dacă prezentați simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Yuflyma.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângerări foarte ușor sau sunteți foarte palid, anunțați medicul imediat.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu Yuflyma sau cu alți blocanți ai TNF.
- Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă).
- Dacă utilizați Yuflyma poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de

cancer. Rareori, la pacienții care utilizează Yuflyma, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Yuflyma.
- În plus, au fost observate cazuri de cancer cutanate de tip non-melanom la pacienții care utilizează Yuflyma.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă aveți BPOC, sau sunteți un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boală autoimună

- În cazuri rare, tratamentul cu Yuflyma poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Copii și adolescenți

- Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Yuflyma.

Yuflyma împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Nu trebuie să luați Yuflyma împreună cu medicamente care conțin următoarele substanțe active, din cauza riscului crescut de infecții severe:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma se poate utiliza împreună cu:

- metotrexat
- alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur)
- steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Yuflyma.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Yuflyma poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații

congenitale atunci când mama a primit Yuflyma în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Yuflyma.

- Yuflyma poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă ați utilizat Yuflyma în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecție.
- Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății despre utilizarea Yuflyma în timpul sarcinii dumneavoastră. Pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul „Atenționări și precauții”.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Yuflyma poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Yuflyma poate să apară senzația că se învârtă casa și tulburări de vedere.

Yuflyma conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,8 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Yuflyma

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Yuflyma pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Yuflyma cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

Adulți cu poliartrită reumatoidă		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	40 mg la două săptămâni	Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizați Yuflyma. Dacă medicul dumneavoastră stabilește că metotrexatul nu este adecvat, Yuflyma poate fi utilizat și singur. Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Yuflyma, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de Yuflyma săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Psoriazis în plăci		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni.	Dacă aveți un răspuns nepotrivit, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni.

Hidradenită supurativă		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 160 mg (două injecții de 80 mg într-o zi sau o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmate de o doză de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) după două săptămâni. După alte două se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.	Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.
Adolescenți de la vârsta de 12 ani până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult	Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni.	Dacă aveți un răspuns nepotrivit la Yuflyma, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni. Se recomandă să spălați zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Boală Crohn		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi), urmată de 40 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o primă doză de 160 mg (două injecții de 80 mg într-o zi sau o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) după două săptămâni.	În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

	După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	
Copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani, care cântăresc mai puțin de 40 kg	Prima doză este de 40 mg, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză inițială de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească frecvența administrării la 20 mg în fiecare săptămână.

Colită ulcerativă		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 160 mg (două injecții de 80 mg într-o zi sau o injecție de 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi) după două săptămâni. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate crește doza la 40 mg în fiecare săptămână sau la 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați Yuflyma la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.

Uveită neinfecțioasă la adulți și copii		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți	Doza inițială este de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi),	Corticosteroizii sau alte medicamente care influențează

	urmată de 40 mg o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	sistemul imunitar pot fi continuate în timp ce utilizează Yuflyma. Yuflyma poate fi de asemenea administrat și în monoterapie.
Copii cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg și adolescenți	20 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 40 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 20 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Yuflyma să se facă asociat cu metotrexat.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de cel puțin 30 kg	40 mg la două săptămâni	Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Yuflyma este recomandat pentru utilizarea în tratamentul concomitent cu metotrexat.

Mod și cale de administrare

Yuflyma este administrat sub formă de injecție sub piele (prin injecție subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare a Yuflyma sunt furnizate la punctul 7 „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă utilizați mai mult Yuflyma decât trebuie

Dacă vă administrați accidental Yuflyma mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunțați medicul dumneavoastră sau farmacistul și spuneți acestuia/acesteia că ați utilizat mai mult Yuflyma. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați YUFLYMA

Dacă uitați să vă faceți o injecție, trebuie să vă administrați următoarea doză de Yuflyma imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați-vă următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să vă administrați o doză.

Dacă încetați să utilizați Yuflyma

Decizia de a înceta utilizarea Yuflyma trebuie discutată cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întreruperea Yuflyma.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 4 luni după ultima injecție de Yuflyma.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări

- erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică
- umflarea feței, mâinilor, picioarelor
- dificultăți la respirație, la înghițire
- dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări

- semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare
- senzație de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- furnicături
- amorțeală
- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Yuflyma.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- reacții la locul administrării (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi la locul injecției)
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie)
- dureri de cap
- dureri abdominale
- greață și vărsături
- erupție cutanată
- dureri musculare și osoase

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă)
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
- infecții cutanate (inclusiv celulită și herpes zoster)
- infecții ale urechii
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece)
- infecții ale tractului genital
- infecții ale tractului urinar
- infecții micotice
- infecții ale articulațiilor
- tumori benigne

- cancer cutanat
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere)
- deshidratare
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie)
- anxietate
- tulburări ale somnului
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli
- migrenă
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare)
- tulburări de vedere
- inflamația ochilor
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor
- vertij (senzație de amețeală sau învârtire)
- senzație că inima bate repede
- tensiune arterială crescută
- înroșirea feței
- hematom (acumularea sângelui în afara vaselor de sânge)
- tuse
- astm
- senzație de lipsă de aer
- sângerări gastro-intestinale
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
- boală de reflux a acidului gastric
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată)
- mâncărimi
- erupție pruriginoasă
- învinețire
- inflamații ale pielii (ca de exemplu eczemă)
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare
- transpirații abundente
- căderea părului
- apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului
- spasme musculare
- sânge în urină
- tulburări renale
- durere în piept
- edem (umflare)
- febră
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor
- tulburări ale vindecării

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută)
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală)
- infecții ale ochilor
- infecții bacteriene

- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros)
- cancer
- cancer care afectează sistemul limfatic
- melanom
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
- tremor (tremurături)
- neuropatie (tulburare a nervilor)
- accident vascular cerebral
- pierderea auzului, zgomote în urechi
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor
- infarct miocardic
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamația unei vene și cheag pe venă, obstrucția unui vas de sânge
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații)
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare)
- efuziune pleurală (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural)
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate
- dificultăți la înghițire
- edem facial (umflarea feței)
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
- ficat gras
- transpirații nocturne
- răni
- oboseală musculară neobișnuită
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe)
- întreruperi ale somnului
- impotență
- inflamații

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă)
- reacții alergice severe însoțite de șoc
- scleroză multiplă
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului)
- oprirea pompării sângelui de către inimă
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
- perforație intestinală (orificiu la nivelul intestinului)
- hepatită
- reactivarea hepatitei B
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
- vasculită cutanată (inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii)
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție cutanată)
- edem facial (umflarea feței) asociat cu reacții alergice

- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie)
- sindrom asemănător lupusului
- angioedem (umflătură localizată a feței)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- sarcom Kaposi, un cancer rar legat de infecția cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi apare cel mai frecvent ca leziuni mov pe piele.
- insuficiență hepatică
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrișă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară)
- Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

Unele reacții adverse observate la Yuflyma nu au fost însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de celule roșii în sânge
- creșterea grăsimilor în sânge
- creșterea enzimelor hepatice

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de trombocite în sânge
- creșterea acidului uric în sânge
- valori modificate ale sodiului în sânge
- scăderea valorii calciului în sânge
- scăderea valorii fosforului în sânge
- creșterea zahărului în sânge
- creșterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
- prezența autoanticorpilor în sânge
- scăderea valorii potasiului în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

- scăderea numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile

adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Yuflyma

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/cutie după EXP.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra stiloul injector preumplut în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți), un singur stilou injector preumplut Yuflyma poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 31 de zile - asigurați-vă că este protejat de lumină. Odată scos de la frigider pentru a fi păstrat la temperatura camerei, stiloul injector preumplut **trebuie să fie utilizat în termen de 31 de zile sau aruncat**, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată stiloul injector din frigider și data la care stiloul trebuie aruncat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Yuflyma

Substanța activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Yuflyma stilou injector preumplut și conținutul ambalajului

Yuflyma 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 80 mg dizolvat în 0,8 ml soluție.

YUFLYMA stilou injector preumplut este un sistem de injectare de unică folosință, jetabil, cu funcții automate. Există o fereastră pe fiecare parte a stiloului injector preumplut prin care puteți vedea soluția de Yuflyma în interiorul stiloului injector preumplut.

Pen-ul preumplut Yuflyma este disponibil în cutii care conțin:

- 1 stilou injector (pen) preumplut pentru utilizare pacientului cu 2 tampoane cu alcool (1 de rezervă)
- 3 stilou injector (pen) preumplut pentru utilizare pacientului cu 4 tampoane cu alcool (1 de rezervă)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.
Yuflyma este disponibil numai ca seringă preumplutăși/saustilou injector preumplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungaria

Fabricantul

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Franța

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Germania

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Germania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

7. Instrucțiuni de utilizare

- Următoarele instrucțiuni explică cum să vă administrați o injecție subcutanată cu Yuflyma folosind stiloul injector preumplut. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas.
- Medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul vă va instrui cu privire la tehnica auto-administrării.
- **Nu** încercați să vă autoadministrați injecția până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie pregătită și realizată injecția.
- După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.
- Utilizați doar un singur stilou injector preumplut pentru o injecție.

Yuflyma Stilou injector preumplut

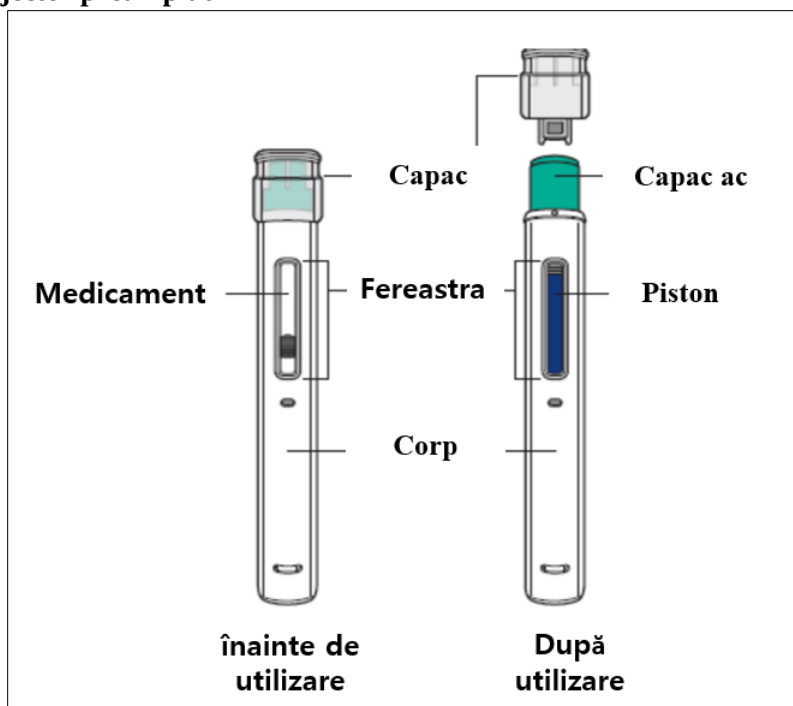


Figura A

Nu utilizați stiloul injector preumplut dacă:

- este crăpat sau deteriorat
- data de expirare a trecut.
- a fost scăpat pe o suprafață tare.

Nu scoateți capacul până când nu sunteți gata să injectați. Nu lăsați Yuflyma la îndemâna copiilor.

1. Adunați materialele necesare pentru injecție

- a. Pregătiți o suprafață curată, plană, precum o masă sau blat, într-o zonă bine luminată.
- b. Scoateți 1 stilou injector preumplut din cutia depozitată în frigider.
- c. Asigurați-vă că aveți următoarele materiale:
 - Stilou injector preumplut
 - 1 tampon alcool sanitar

Nu este inclus în cutie:

- Tampon de vată sau tifon
- Bandaj adeziv
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite

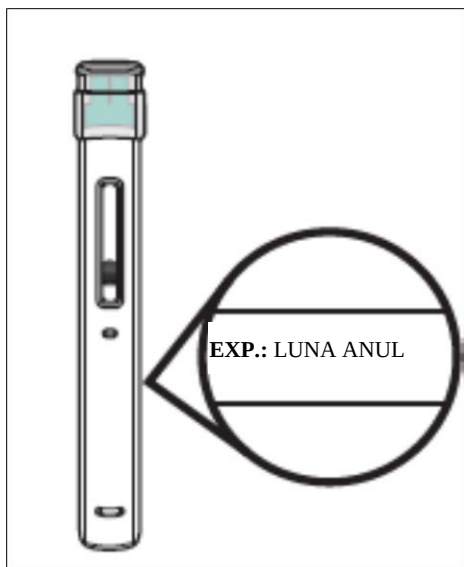


Figura B

2. Inspectați stiloul injector preumplut

- a. Asigurați-vă că aveți medicamentul corect (Yuflyma) și doza corespunzătoare.
- b. Priviți stiloul injector preumplut și asigurați-vă că nu este crăpat sau deteriorat.
- c. Verificați data de expirare de pe eticheta stiloului.

Nu utilizați stiloul injector preumplut dacă:

- este crăpat sau deteriorat.
- data de expirare a trecut.
- a fost scăpat pe o suprafață tare.

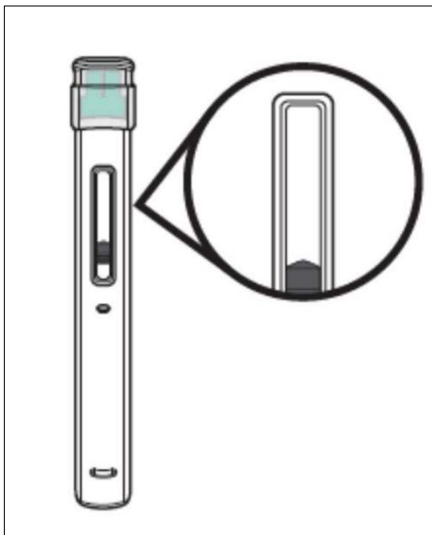


Figura C

3. **Inspectați medicamentul.**

a. Verificați aspectul prin fereastră și asigurați-vă că lichidul este limpede, incolor până la maro pal și fără particule.

- **Nu** utilizați seringă preumplută dacă lichidul este decolorat (galben sau maro închis), tulbure sau conține particule.
- Puteți vedea bule de aer în lichid. Acest lucru este normal.

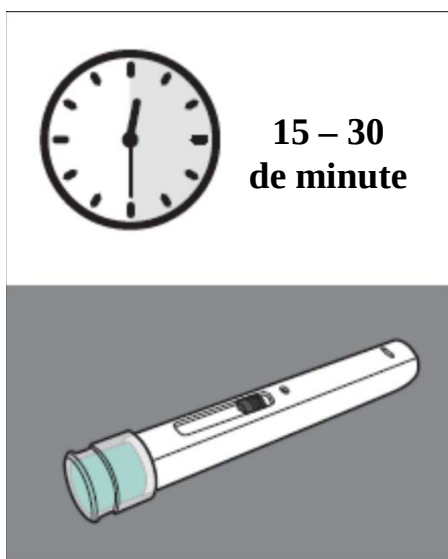


Figura D

4. **Așteptați între 15 și 30 de minute**

a. Lăsați stiloul injector preumplut la temperatura camerei pentru 15 - 30 de minute pentru a-i permite să se încălzească.

- **Nu** încălziți stiloul injector preumplut folosind drept surse de încălzire apa fierbinte sau cuptorul cu microunde.

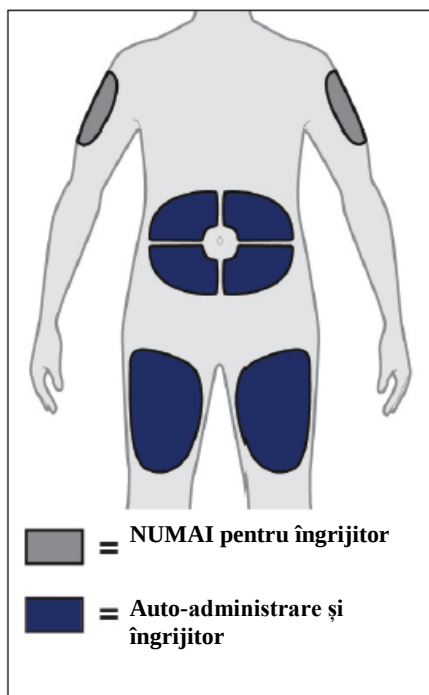


Figura E

5. Alegeți un loc de injecție corespunzător

a. Vă puteți injecta în:

- partea din față a coapselor.
- abdomenul dumneavoastră, cu excepția celor 5 cm (2 cm) din jurul buricului (ombilicului).
- zona exterioară a părții superioare a brațului (NUMAI dacă sunteți îngrijitor).

- **Nu** injectați în pielea aflată la o distanță mai mică de 5 cm (2 inch) de buricul (ombilicul) dumneavoastră sau în pielea înroșită, dură, sensibilă, deteriorată, învinețită sau cicatrizată.
- Dacă aveți psoriazis, nu injectați direct în nicio zonă a pielii ridicate, groasă, înroșită descuamată sau într-o zonă cu leziuni cutanate.
- **Nu** injectați prin haine.

b. Utilizați un loc pentru injecție nou de fiecare dată când faceți o injecție. Fiecare nou loc pentru injecție trebuie să fie la cel puțin 3 cm (1,2 inch) distanță de locul pentru injecție pe care l-ați utilizat anterior.



Figura F

6. Spălați-vă pe mâini

a. Spălați-vă mâinile cu apă și săpun și uscați-le bine.

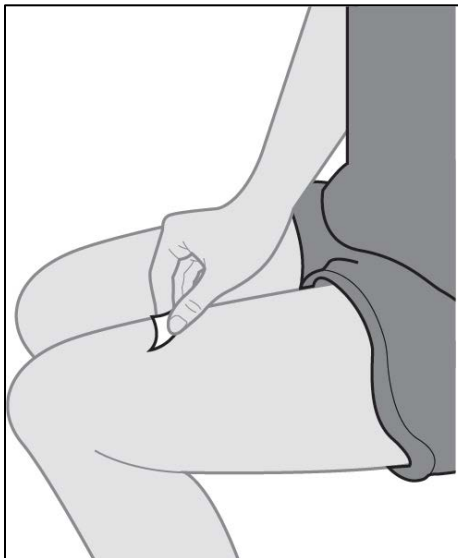


Figure G

7. Curățați locul pentru injecție

- a. Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool folosind o mișcare circulară
 - b. Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.
- **Nu** suflați și nu atingeți locul de injecție din nou, înainte de administrarea injecției.

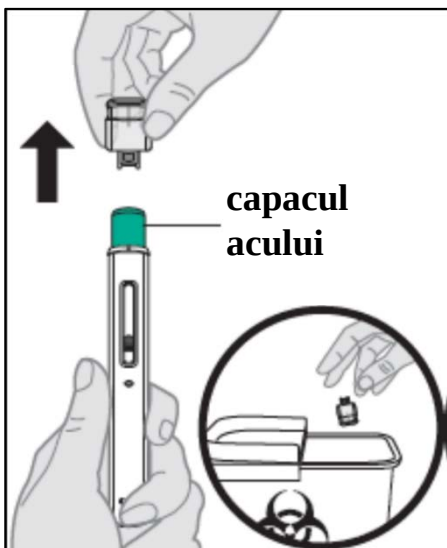


Figura H

8. Scoateți capacul

- a. Țineți corpul stiloului injector preumplut cu vârful în sus, folosind o singură mână. Îndepărtați ușor capacul cu cealaltă mână.
- **Nu** îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției.
 - **Nu** atingeți acul sau capacul acului. În caz contrar, se poate produce o leziune prin înțepare cu acul.
 - **Nu** reacoperiți stiloul injector preumplut. Eliminați capacul imediat în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
 - Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul acului

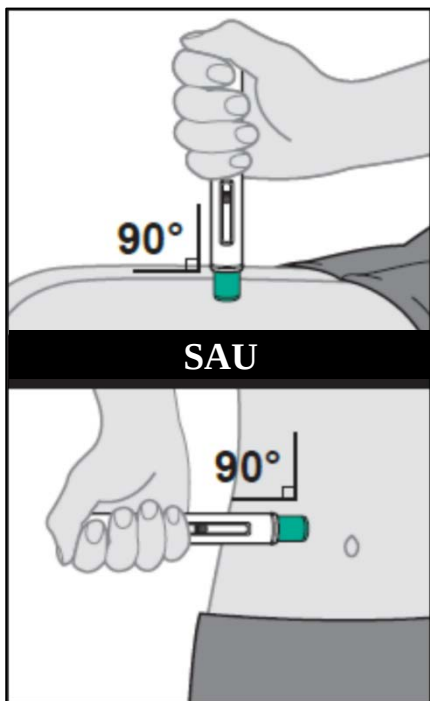


Figura I

9. Plasați stiloul injector preumplut pe locul pentru injecție.

- Țineți stiloul injector preumplut astfel încât să puteți vedea fereastra.
- Fără a apuca sau a întinde pielea, puneți stiloul injector preumplut pe locul pentru injecție la un unghi de 90 de grade.

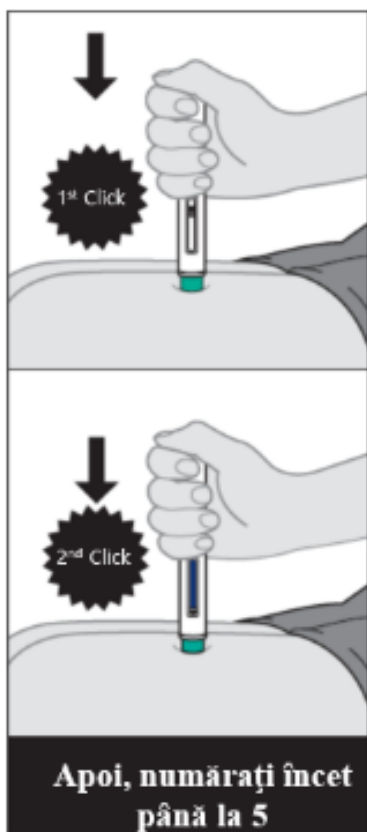


Figura J

10. Administrați injecția

- Apăsați stiloul injector preumplut **ferm** pe piele. Primul clic puternic semnalează începerea injecției iar tija albastră a pistonului va începe să umple fereastra.
 - Mențineți stiloul injector preumplut apăsat ferm pe piele și așteptați să auziți al doilea clic puternic.
 - După ce auziți al doilea clic puternic, continuați să țineți stiloul injector preumplut apăsat ferm pe piele și numărați încet până la 5 pentru a vă asigura că vă injectați doza completă.
- Nu** modificați poziția stiloului injector preumplut după ce ați început administrarea injecției.

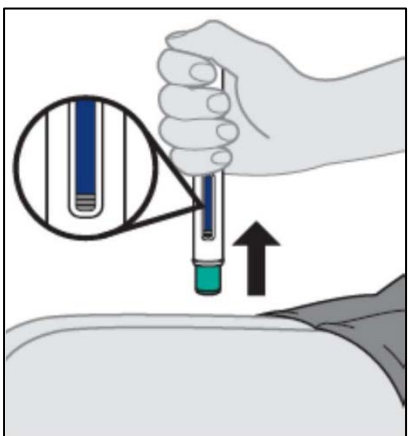


Figura K

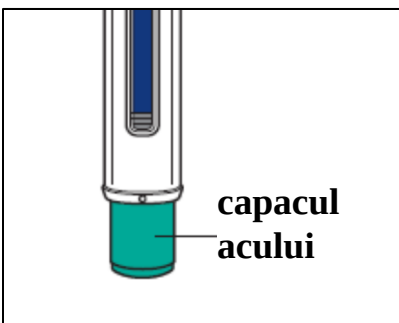


Figura L

11. Îndepărtați stiloul injector preumplut de la locul pentru injecție și îngrijiți locul pentru injecție

a. Priviți stiloul injector preumplut și asigurați-vă că tija albastră a pistonului cu partea superioară gri umple fereastra complet.

b. Îndepărtați stiloul injector preumplut de pe piele.

- După îndepărtarea stiloului injector preumplut de la locul pentru injecție, acum se va acoperi automat. **Nu** reacoperiți stiloul injector preumplut.

- Dacă fereastra nu a devenit complet albastră sau dacă medicamentul încă este injectat, acest lucru înseamnă că nu v-ați administrat o doză completă. Sunați imediat la furnizorul dumneavoastră de servicii medicale.

c. Tratați locul pentru injecție prin presarea ușoară, nu frecarea unui tampon de vată tifon pe locul de administrare și aplicați un bandaj adeziv, dacă este necesar. Poate apărea o ușoară sângerare.

- Nu** reutilizați stiloul injector preumplut.
- Nu** frecați locul injecției.

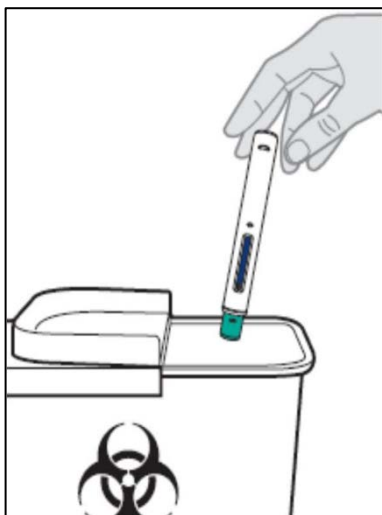


Figura M

12. Eliminați stiloul injector preumplut

a. Aruncați stiloul injector preumplut într-un recipient special pentru eliminarea obiectelor ascuțite conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.

b. Tamponul cu alcool și ambalajul pot fi aruncate în gunoiul menajer.

- Nu lăsați niciodată stiloul injector preumplut și recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.

Prospect: Informații pentru pacient

Yuflyma 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută adalimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe utilizarea de către copilul dumneavoastră a acestui medicament, deoarece acesta conține informații importante.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, un **Card de avertizare al pacientului**, care conține informații importante privind siguranța, în legătură cu care trebuie să fiți atenționați înainte de utilizarea Yuflyma de către copilul dumneavoastră și în timpul tratamentului cu Yuflyma. Păstrați asupra dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului**.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale copilului dumneavoastră.
- Dacă copilul dumneavoastră are orice reacții adverse spuneți medicului copilului farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionată în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Yuflyma și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizeze copilul dumneavoastră Yuflyma
3. Cum să utilizați Yuflyma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Yuflyma
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Yuflyma și pentru ce se utilizează

Yuflyma conține substanța activă adalimumab.

Yuflyma este destinat tratamentului următoarelor afecțiuni inflamatorii:

- Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară
- Artrită asociată entezitei
- Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți
- Boală Crohn la copii și adolescenți
- Uveita la copii și adolescenți

Ingredientul activ din Yuflyma, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică din organism.

Ținta adalimumabului este o proteină numită factor de necroză tumorală (TNF α), care este prezentă în concentrație mare în cazul bolilor inflamatorii enumerate mai sus. Legându-se de TNF α , Yuflyma reduce procesul inflamator din aceste boli.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Artrita idiopatică juvenilă forma poliarticulară este o boală inflamatorie a articulațiilor care apare de obicei în copilărie.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma juvenile poliarticulară la pacienți cu vârsta de 2 ani. Este posibil să i se administreze copilului dumneavoastră întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, așa cum este metotrexat. Dacă copilul dumneavoastră nu răspunde suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Yuflyma pentru tratamentul artritei juvenile forma poliarticulară.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că metotrexat nu este adecvat, Yuflyma poate fi administrat singur.

Artrită asociată entezitei

Artrita asociată entezitei este o boală inflamatorie a articulațiilor și a locurilor unde tendoanele se prind de os.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți cu vârsta de la 6 ani. Este posibil să se administreze copilului dumneavoastră întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Copilul dumneavoastră nu răspunde suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Yuflyma pentru tratamentul artritei asociate entezitei.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Psoriazisul în plăci este o afecțiune inflamatorie a pielii care determină zone de piele roșii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroșate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros. Psoriazisul este considerat a fi cauzat de o problemă a sistemului imunitar al organismului, care duce la o producție crescută de celule ale pielii.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta între 4-17 ani la care tratamentul topic și fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune, fie acestea nu sunt recomandate.

Boală Crohn la copii și adolescenți

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie a tractului digestiv.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul bolii Crohn moderate până la severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

Copilului dumneavoastră i se vor administra inițial alte medicamente. Dacă copilul dumneavoastră nu răspunde suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Yuflyma în vederea reducerii semnelor și simptomelor bolii acestora.

Uveită la copii și adolescenți

Uveita non-infecțioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Yuflyma se utilizează pentru tratamentul uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație care afectează partea din față a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani.

Această inflamație poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre

sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Yuflyma acționează prin reducerea acestei inflamații.

Copilului dumneavoastră i se vor administra inițial alte medicamente. Dacă copilul dumneavoastră nu răspunde suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Yuflyma în vederea reducerii semnelor și simptomelor bolii acestora.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizeze copilul dumneavoastră Yuflyma

Nu utilizați Yuflyma:

- Dacă copilul dumneavoastră este alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).
- Dacă copilul dumneavoastră are tuberculoză activă sau alte infecții grave (vezi „Atenționări și precauții”). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.
- Dacă copilul dumneavoastră are insuficiență cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicați medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră a avut sau are o afecțiune gravă de inimă (vezi „Atenționări și precauții”).

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Yuflyma.

Reacții alergice

- În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă reacții alergice cu simptome, precum presiune toracică, respirație șuierătoare, amețeli, edeme sau erupții cutanate, întrerupeți injecțiile cu Yuflyma și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

Infecții

- Dacă copilul dumneavoastră are o infecție, inclusiv o infecție de lungă durată sau o infecție a unei părți a corpului (de exemplu, o ulceratie a membrului inferior), spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe Yuflyma. Dacă nu sunteți sigur, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Copilul dumneavoastră poate face mai ușor infecții în timpul tratamentului cu Yuflyma. Acest risc crește dacă copilul dumneavoastră are probleme cu plămânii. Aceste infecții pot fi grave și includ:
 - tuberculoză
 - infecții determinate de virusuri, ciuperci, paraziți sau bacterii
 - infecție severă de sânge (sepsis)
- În cazuri rare, aceste infecții pot pune viața în pericol. Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome precum febră, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate spune să întrerupeți pentru o perioadă de timp Yuflyma.
- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră locuiește sau călătorește în zone unde sunt foarte frecvente infecțiile cu ciuperci (de exemplu, histoplasmoză, coccidioidomicoză

sau blastomicoză).

- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții.
- Copilul dumneavoastră și medicul acestuia trebuie să acorde o atenție deosebită semnelor de infecție în timp ce copilul dumneavoastră este tratat cu Yuflyma. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome de infecție cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoză

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții tratați cu Yuflyma, medicul dumneavoastră vă va investiga copilul dumneavoastră, în ceea ce privește semnele și simptomele de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Yuflyma. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv istoricul medical al copilului dumneavoastră și teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică și un test la tuberculină). Efectuarea și rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de reamintire pentru pacient**.
 - Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă aveți tuberculoză activă, nu utilizați Yuflyma.
 - Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă copilul dumneavoastră a urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză.
 - Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară), sau orice alte infecții, comunicați acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatite B

- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră este purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveți hepatită B activă sau credeți că are un risc crescut să dobândească VHB.
 - Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze teste copilului dumneavoastră pentru HBV. Yuflyma poate cauza reactivarea VHB la pacienții purtători ai acestui virus.
 - Rar, în unele cazuri, în special dacă copilul dumneavoastră ia alte medicamente care inhibă sistemul imun, reactivarea VHB poate pune viața în pericol.

Intervenții chirurgicală sau dentare

- Dacă copilul dumneavoastră este programat să efectueze intervenții chirurgicale sau dentare, informați-vă medicul că acesta este sub tratament cu Yuflyma. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Yuflyma.

Boală demielinizantă

- Dacă copilul dumneavoastră are sau dezvoltați o boală demielinizantă (o boală care afectează învelișul izolator din jurul nervilor, așa cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fie tratat cu Yuflyma sau să continu să fie tratat cu Yuflyma. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți copilul dumneavoastră are simptome cum sunt modificări ale vederii, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri pot determina infecții și nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Yuflyma.
- Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a se administra orice vaccin copilului dumneavoastră.
- Anterior începerii tratamentului cu Yuflyma, dacă este posibil, se recomandă să li se administreze copiilor toate vaccinurile programate pentru vârsta lor.
- Dacă fiica dumneavoastră a utilizat Yuflyma pe perioada sarcinii, copilul acesteia poate avea un risc crescut de infecții timp de cel puțin cinci luni după ultima doză de adalimumab pe care a utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să-l anunțați pe medicul copilului fetei dumneavoastră și pe alți profesioniști din domeniul sănătății că fiica dumneavoastră a utilizat Yuflyma în timpul sarcinii, astfel ca ei să poată decide când ar trebui să primească copilul ei orice vaccin.

Insuficiență cardiacă

- Dacă copilul dumneavoastră are insuficiență cardiacă ușoară și este tratat cu Yuflyma, starea insuficienței cardiace trebuie monitorizată atent de către medicul dumneavoastră. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are sau a avut probleme grave. Dacă el/ea are simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dificultăți în respirație sau umflarea picioarelor), trebuie să-l contactați imediat pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă copilul dumneavoastră poate să utilizeze Yuflyma.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

- La unii pacienți, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul copilului dumneavoastră în lupta contra infecțiilor sau ajută copilul dumneavoastră în oprirea sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă copilul dumneavoastră are febră persistentă, vânătăi ușoare sau sângerează foarte ușor ori este foarte palid, anunțați medicul imediat.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii și adulți tratați cu Yuflyma sau cu alți blocanți ai TNF.
 - Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecțiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) și a leucemiei (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă).
 - Dacă copilul dumneavoastră utilizează Yuflyma poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienții care utilizează Yuflyma, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre acești pacienți erau tratați de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.
 - Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră utilizează azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Yuflyma.
 - În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienții care utilizează Yuflyma.
 - Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienții cu un anumit tip de afecțiune

pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) tratați cu un alt blocant de TNF. Dacă copilul dumneavoastră are BPOC, sau este un mare fumător, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanți de TNF este adecvat pentru copilul dumneavoastră.

Boală autoimună

- În cazuri rare, tratamentul cu Yuflyma poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Yuflyma împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau ar putea să ia orice alt medicament. Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia Yuflyma împreună cu medicamentele care conțin următoarele substanțe active, din cauza riscului crescut de infecții severe:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma se poate utiliza împreună cu:

- metotrexat
- alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă și preparate injectabile pe bază de aur)
- steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveți întrebări, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

- Fata dumneavoastră trebuie să ia în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continueți să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Yuflyma.
- Dacă fata dumneavoastră este gravidă, credeți că ea este gravidă sau intenționează să aibă un copil, adresați-vă medicului ei pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Yuflyma poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit Yuflyma în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Yuflyma.
- Yuflyma poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă fata dumneavoastră a primit Yuflyma în timpul sarcinii, copilul ei poate avea un risc mai mare să dezvolte o infecție.
- Este important să îi spuneți medicului copilului ei și altui profesionist din domeniul sănătății că fata dumneavoastră a utilizat Yuflyma în timpul sarcinii, înainte ca copilul ei să primească orice vaccin. Pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați capitolul „Atenționări și precauții”.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Yuflyma poate influența în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Yuflyma poate să apară senzația că se învârtă casa și tulburări de vedere.

Yuflyma conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,2 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Yuflyma

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Yuflyma pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie altă concentrație dacă aveți nevoie de o altă doză.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți, adolescenți și copii, cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul
Adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, u greutatea cuprinsă între 10 kg și până la 30 kg	20 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Artrită asociată entezitei		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adulți, adolescenți și copii, cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul
Adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutatea cuprinsă între 15 kg și până la 30 kg	20 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	Doza inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o săptămână. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Nu este cazul
Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani, cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg	Prima doză de 20 mg, urmată de 20 mg o săptămână mai târziu. După aceea, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Boala Crohn la copii și adolescenți		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, până la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau peste	Doza inițială este de 80, urmată de 40 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o primă doză inițială de 160 mg, urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu. După aceea, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul copilului dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, până la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	urmată de 20 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Medicul copilului dumneavoastră poate să crească frecvența administrării la 20 mg săptămânal.

Uveita la copii și adolescenți		
Vârsta sau greutatea corporală	Cantitatea administrată și frecvența administrării?	Note:
Adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani, cu greutatea mai mică de 30 kg	20 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 40 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 20 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Yuflyma să se facă asociat cu metotrexat.
Adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani, cu greutatea mai mare de 30 kg și adolescenți	40 mg la două săptămâni	Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Yuflyma este recomandat pentru utilizarea în tratamentul concomitent cu metotrexat.

Mod și cale de administrare

Yuflyma este administrat sub formă de injecție sub piele (prin injecție subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de injectare a Yuflyma sunt furnizate la punctul 7 „Instrucțiuni de utilizare”.

Dacă utilizați mai mult Yuflyma decât trebuie

Dacă injectați accidental Yuflyma copilului dumneavoastră mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunțați medicul sau farmacistul și spuneți acestora că acesta a luat mai mult Yuflyma. Purtați mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați YUFLYMA

Dacă uitați să faceți o injecție de Yuflyma copilului dumneavoastră, trebuie să administrați următoarea doză imediat ce vă aduceți aminte. Apoi administrați copilului dumneavoastră următoarea doză în ziua programată inițial, ca și cum nu ați fi uitat să vă administrați o doză.

Dacă încetați să utilizați Yuflyma

Decizia de a opri utilizarea Yuflyma trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele copilului dumneavoastră pot să revină după opriți utilizarea Yuflyma.

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 4 luni după ultima injecție de Yuflyma.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări

- erupție gravă, urticarie sau alte semne de reacție alergică
- umflarea feței, mâinilor, picioarelor
- dificultăți la respirație, la înghițire
- dificultate în respirație la efort sau în poziție orizontală sau umflarea picioarelor

Adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele manifestări

- semne de infecție cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzație de arsură la urinare
- senzație de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- furnicături
- amorțeală
- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
- o inflamație sau o rană deschisă care nu se vindecă
- semne și simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacțiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Yuflyma.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- reacții la locul administrării (inclusiv durere, inflamație, roșeață sau mâncărimi la locul injecției)
- infecții ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreții nazale, sinuzită, pneumonie)
- dureri de cap
- dureri abdominale
- greață și vărsături
- erupție cutanată
- dureri musculare și osoase

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- infecții grave (inclusiv septicemie și gripă)
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
- infecții cutanate (inclusiv celulită și herpes zoster)
- infecții ale urechii
- infecții ale gurii (inclusiv infecții dentare și abces rece)
- infecții ale tractului genital
- infecții ale tractului urinar
- infecții micotice
- infecții ale articulațiilor
- tumori benigne
- cancer cutanat
- reacții alergice (inclusiv alergii sezoniere)
- deshidratare
- modificarea dispoziției (inclusiv depresie)
- anxietate
- tulburări ale somnului
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înțepături sau amorțeli
- migrenă
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară și dureri de picioare)
- tulburări de vedere
- inflamația ochilor
- inflamații ale pleoapelor și umflarea ochilor
- vertij (senzație de amețeală sau învârtire)
- senzație că inima bate repede
- tensiune arterială crescută
- înroșirea feței
- hematom (acumularea sângelui în afara vaselor de sânge)
- tuse
- astm
- senzație de lipsă de aer
- sângerări gastro-intestinale
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
- boală de reflux a acidului gastric
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscați și gură uscată)
- mâncărimi
- erupție pruriginoasă

- învinețire
- inflamații ale pielii (ca de exemplu eczemă)
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini și picioare
- transpirații abundente
- căderea părului
- apariția de leziuni noi sau agravarea psoriazisului
- spasme musculare
- sânge în urină
- tulburări renale
- durere în piept
- edem (umflare)
- febră
- scăderea numărului de trombocite care duce la creșterea riscului de sângerare sau de apariție a vânătăilor
- tulburări ale vindecării

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care apar atunci când rezistența organismului la boli este scăzută)
- infecții neurologice (inclusiv meningită virală)
- infecții ale ochilor
- infecții bacteriene
- diverticulită (inflamație și infecție ale intestinului gros)
- cancer
- cancer care afectează sistemul limfatic
- melanom
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
- tremor (tremurături)
- neuropatie (tulburare a nervilor)
- accident vascular cerebral
- pierderea auzului, zgomote în urechi
- senzație că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respirației sau umflarea gleznelor
- infarct miocardic
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamația unei vene și cheag pe venă, obstrucția unui vas de sânge
- boli pulmonare care determină scurtarea respirației (inclusiv inflamații)
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare)
- efuziune pleurală (acumulare anormală de lichid în spațiul pleural)
- pancreatită care determină durere puternică abdominală și de spate
- dificultăți la înghițire
- edem facial (umflarea feței)
- inflamații ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
- ficat gras
- transpirații nocturne
- răni
- oboseală musculară neobișnuită

- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamația pielii, inimii, plămânului, articulațiilor și a altor organe)
- întreruperi ale somnului
- impotență
- inflamații

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

- leucemie (cancer care afectează sângele și măduva osoasă)
- reacții alergice severe însoțite de șoc
- scleroză multiplă
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamația nervilor optici și sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzații anormale, furnicături la nivelul brațelor și părții superioare a corpului)
- oprirea pompării sângelui de către inimă
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
- perforație intestinală (orificiu la nivelul intestinului)
- hepatită
- reactivarea hepatitei B
- hepatită autoimună (inflamația ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
- vasculită cutanată (inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii)
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele inițiale includ stare de rău, febră, dureri de cap și erupție cutanată)
- edem facial (umflarea feței) asociat cu reacții alergice
- eritem polimorf (erupție cutanată inflamatorie)
- sindrom asemănător lupusului
- angioedem (umflătură localizată a feței)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- sarcom Kaposi, un cancer rar legat de infecția cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi apare cel mai frecvent ca leziuni mov pe piele.
- insuficiență hepatică
- agravare a unei afecțiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupție pe piele însoțită de slăbiciune musculară)
- Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

Unele reacții adverse observate la Yuflyma nu au fost însoțite de simptome și pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de celule roșii în sânge
- creșterea grăsimilor în sânge
- creșterea enzimelor hepatice

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de trombocite în sânge
- creșterea acidului uric în sânge
- valori modificate ale sodiului în sânge
- scăderea valorii calciului în sânge
- scăderea valorii fosforului în sânge
- creșterea zahărului în sânge
- creșterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
- prezența autoanticorpilor în sânge
- scăderea valorii potasiului în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

- scăderea numărului de celule albe, celule roșii și de trombocite în sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Yuflyma

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/cutie după EXP.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriți), seringă preumplută Yuflyma poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 31 de zile - asigurați-vă că este protejată de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringă preumplută **trebuie să fie utilizat în termen de 31 de zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider.

Trebuie să notați data la care ați scos prima dată seringă preumplută din frigider și data la care seringă trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul

dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Yuflyma

Substanța activă este adalimumab.

Celelalte componente sunt acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, glicină, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată YUFLYMA seringă preumplută și conținutul ambalajului

Yuflyma 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este disponibil sub forma unei soluții sterile de adalimumab 20 mg dizolvat în 0,2 ml de soluție.

YUFLYMA seringă preumplută este o seringă din sticlă care conține o soluție de adalimumab.

Pachetul cu 1 stilou injector preumplut conține 2 tampoane alcool (1 rezervă).

Pachetul cu 2 stilou injector preumplut conține 2 tampoane alcool .

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

Fabricantul

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles

06410, Biot

Franța

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13

89231 Neu-Ulm

Germania

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49

55218 Ingelheim

Germania

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès

Barcelona

Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Τηλ: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Acest prospect a fost revizuit în .

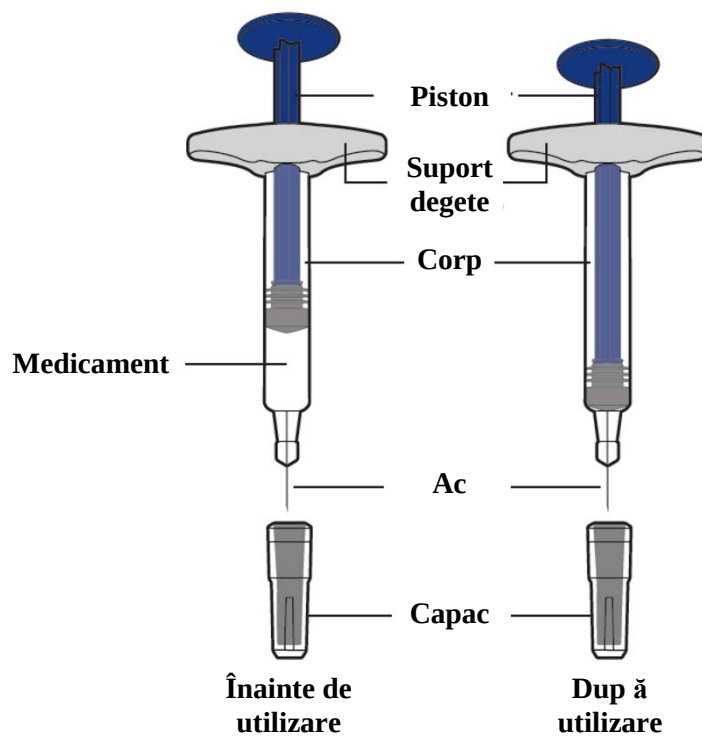
Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

7. Instrucțiuni de utilizare

- Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care puteți administra copilului dumneavoastră Yuflyma folosind o seringă preumplută. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas.
- Medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul vă va învăța tehnica injectării.
- **Nu** încercați să administrați injecția copilului dumneavoastră până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie pregătită și realizată injecția.
- După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată de către copilul dumneavoastră sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.
- Utilizați doar o singură seringă preumplută pentru o injecție.

Yuflyma Seringă preumplută



Nu utilizați seringă preumplută dacă:

- este crăpată sau deteriorată.
- data de expirare a trecut.
- a fost scăpat pe o suprafață tare.

Nu scoateți capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției. A nu se lăsa Yuflyma la vederea și îndemâna copiilor.

1. Adunați materialele necesare pentru injecție

- a. Pregătiți o suprafață curată, plană, precum o masă sau blat, într-o zonă bine luminată.
- b. Scoateți 1 seringă preumplută din cutia depozitată în frigider.
 - Țineți corpul seringii preumplută atunci când o scoateți din cutie. **Nu** atingeți tija pistonului și capacul.
- c. Asigurați-vă că aveți următoarele materiale:
 - Seringă preumplută
 - Tampon alcool sanitar

Nu este inclus în cutie:

- Tampon de vată sau tifon
- Bandaj adeziv
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite

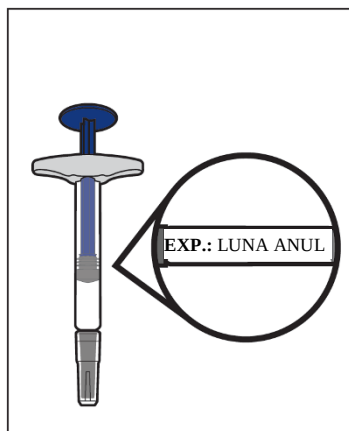


Figura B

2. Inspectați seringă preumplută

- a. Asigurați-vă că aveți medicamentul corect (Yuflyma) și doza corespunzătoare.
- b. Priviți seringă preumplută și asigurați-vă că nu este crăpată sau deteriorată.
- c. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute.

Nu utilizați seringă preumplută dacă:

- este crăpată sau deteriorată.
- data de expirare a trecut.
- a fost scăpat pe o suprafață tare.

3. Inspectați medicamentul

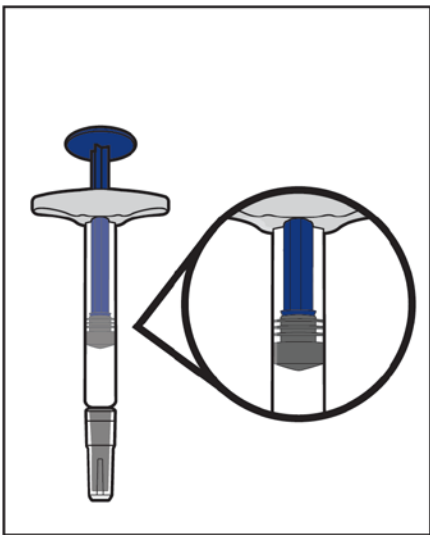


Figura C

- a. Uitați-vă la medicament și asigurați-vă că lichidul este limpede, incolor până la maro pal și fără particule.
- **Nu** utilizați seringă preumplută dacă lichidul este decolorat (galben sau maro închis), tulbure sau conține particule.
- Puteți vedea bule de aer în lichid. Acest lucru este normal.

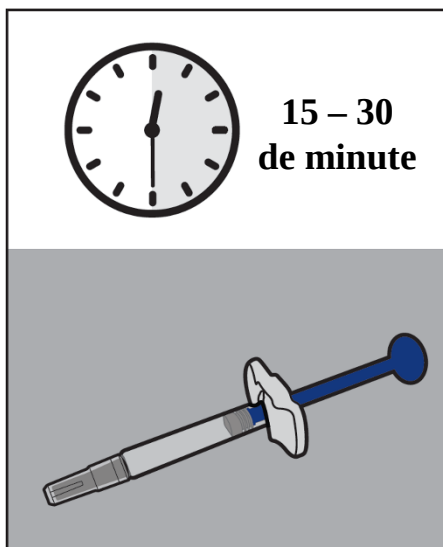


Figura D

4. Așteptați între 15 și 30 de minute

- a. Lăsați seringă preumplută la temperatura camerei pentru 15 - 30 de minute pentru a-i permite să se încălzească.
- **Nu** încălziți seringă preumplută folosind drept surse de încălzire apa fierbinte sau cuptorul cu microunde.

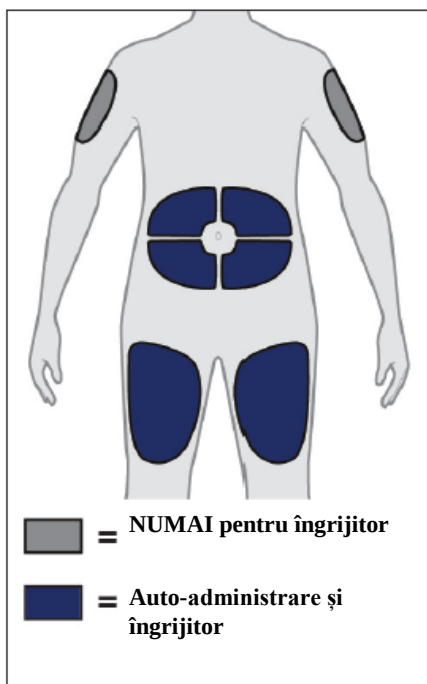


Figura E

5. Alegeți un loc de injecție corespunzător

a. Vă puteți injecta în:

- partea din față a coapselor.
- abdomenul copilului dumneavoastră, cu excepția celor 5 cm (2 cm) din jurul buricului (ombilicului).
- zona exterioară a părții superioare a brațului (NUMAI dacă sunteți îngrijitor).

- **Nu** injectați în pielea aflată la o distanță mai mică de 5 cm (2 inch) de buricul (ombilic) dumneavoastră sau în pielea înroșită, dură, sensibilă, deteriorată, învinețită sau cicatrizată.
- Dacă copilul dumneavoastră are psoriazis, **nu** injectați în zone în care pielea este ridicată, groasă, înroșită sau descumată sau într-o zonă cu leziuni cutanate.
- **Nu** injectați prin haine.

b. Utilizați un loc pentru injecție nou de fiecare dată când faceți o injecție. Fiecare loc pentru injecție nou trebuie să fie la cel puțin 3 cm (1,2 inch) distanță de locul pentru injecție pe care l-ați utilizat anterior.

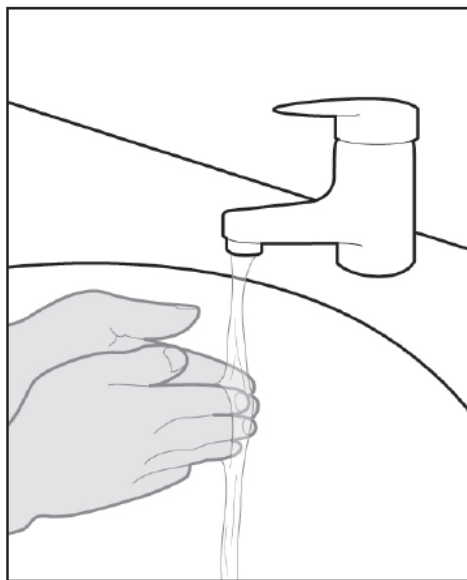


Figura F

6. Spălați-vă pe mâini

a. Spălați-vă mâinile cu apă și săpun și uscați-le bine.

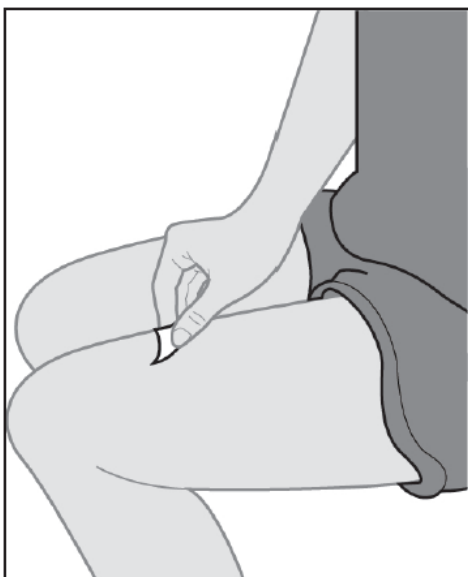


Figura G

7. Curățați locul pentru injecție

- a. Curățați locul pentru injecție cu un tampon cu alcool folosind o circulare circulară.
 - b. Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.
- **Nu** suflați și nu atingeți locul de injecție din nou, înainte de administrarea injecției.

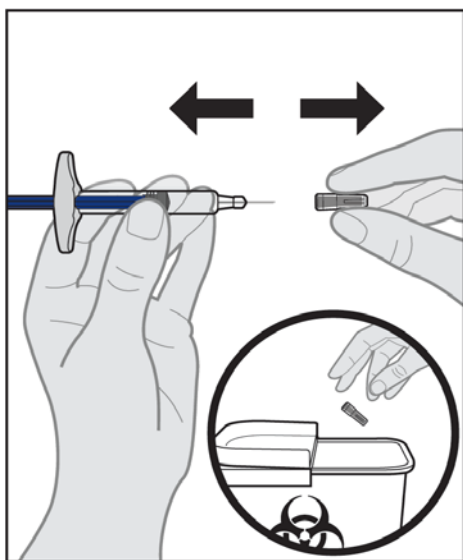


Figura H

8. Scoateți capacul

- a. Scoateți capacul ținând corpul seringii preumplute cu o mână. Trageți drept cu grijă capacul acului cu mâna cealaltă.
- **Nu** trageți înapoi de tija pistonului în niciun moment
 - **Nu** îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției.
 - **Nu** atingeți acul. Se poate produce o leziune prin înțepare cu acul.
 - **Nu** reacoperiți seringă preumplută. Eliminați capacul imediat în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
 - Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul acului

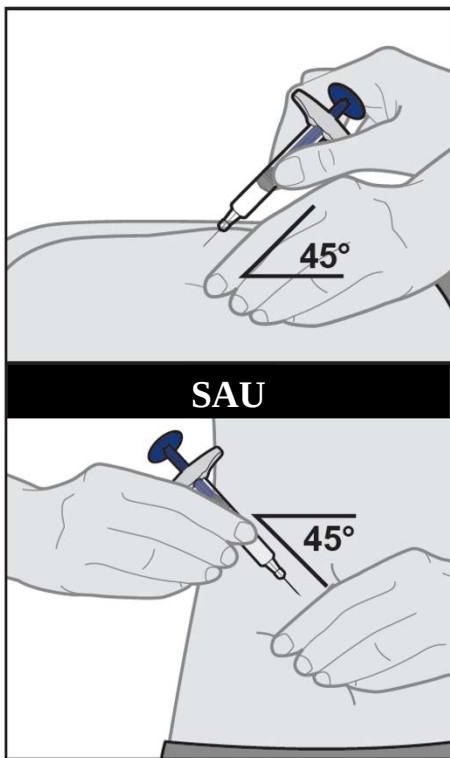


Figura I

9. Introduceți seringă preumplută în locul de injecție

- Apucați ușor un pli de piele la locul de injecție cu o mână.
- Ținând corpul seringii preumplute, introduceți acul complet în pliul pielii, la un unghi de 45 de grade, cu o mișcare rapidă și asemănătoare cu cea din jocul de darts.

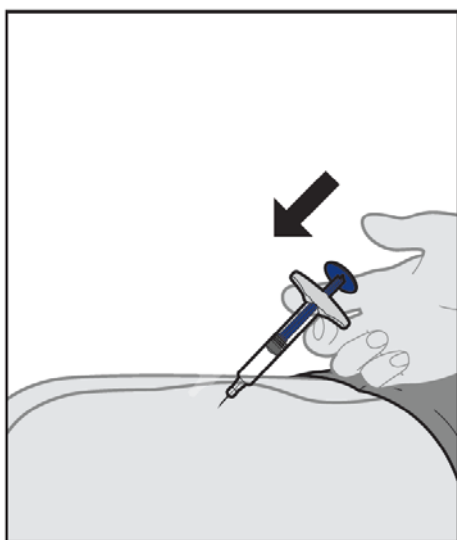


Figura J

10. Administrați injecția

- După introducerea acului, dați drumul pielii apucate.
 - Împingeți încet pistonul până la capăt până când tot lichidul este injectat și seringă este goală.
- Nu** modificați poziția seringii preumplute după ce ați început administrarea injecției.

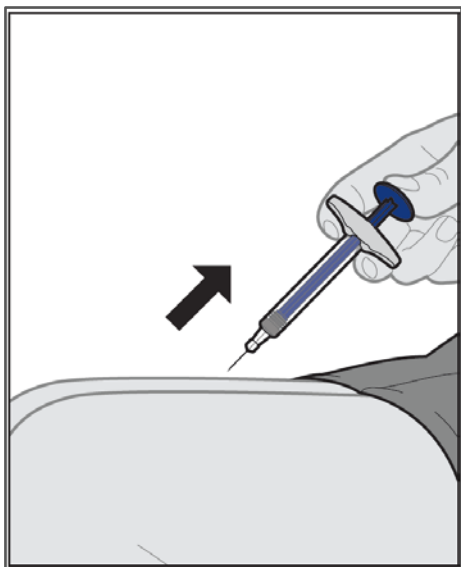


Figura K

11. Îndepărtați seringă preumplută de la locul de injecție și îngrijiți locul de injecție

- a. După ce ați golit seringă preumplută, îndepărtați seringă preumplută de piele la același unghi la care a fost introdusă.
- b. Tratați locul pentru injecție prin presarea ușoară, nu frecarea, a unui tampon de vată sau tifon la locul pentru injecție și aplicați un bandaj adeziv, dacă este necesar. Poate apărea o ușoară sângerare.

- Nu reutilizați seringă preumplută.
- Nu atingeți acul și nu încercați să îl reacoperiți.
- Nu frecați locul injecției.

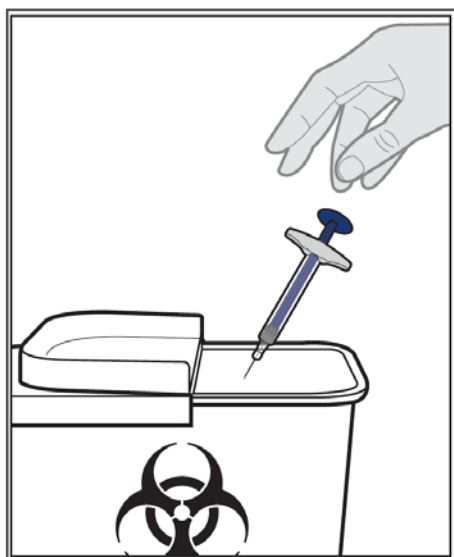


Figura L

12. Eliminați seringă preumplută

- Nu reacoperiți seringă preumplută.
- a. Aruncați seringă preumplută folosită într-o recipient special pentru eliminarea obiectelor ascuțite conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.
- b. Tamponul cu alcool și ambalajul pot fi aruncate în gunoiul menajer.
- Nu lăsați niciodată seringă preumplută și recipientul special pentru eliminarea obiectele ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.